

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年11 月15 日 (15.11.2001)

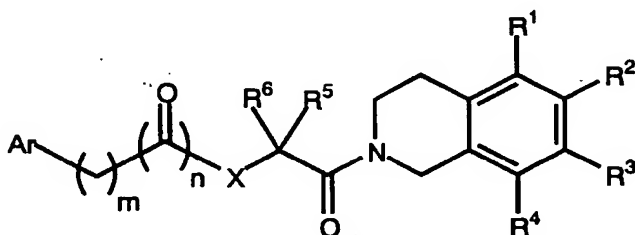
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/85693 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 217/06, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12, A61K 31/472, 31/4725, 31/506, A61P 43/00, 3/04, 25/20 (74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/03736 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) 国際出願日: 2001 年4 月27 日 (27.04.2001) (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-137923 2000 年5 月11 日 (11.05.2000) JP (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 山田耕司 (YAMADA, Koji) [JP/JP]. 廣瀬雅朗 (HIROSE, Masaaki) [JP/JP]. 岩浅 央 (IWAASA, Hisashi) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: N-ACYLTETRAHYDROISOQUINOLINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: N-アシルテトラヒドロイソキノリン誘導体



(1)

(57) Abstract: Novel compounds represented by the general formula [I] wherein R<sup>1</sup> and R<sup>4</sup> are each independently hydrogen, lower alkyl, or the like; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each independently lower alkoxy or lower alkyl; R<sup>5</sup> is lower alkyl or aralkyl, any of which may be optionally substituted; R<sup>6</sup> is hydrogen or lower alkyl; X is O, S or NH; m is an integer of 0 to 3; n is an integer of 0 or 1; and Ar is phenyl or heteroaryl, any of which may be

optionally substituted]. The compounds exhibit orexin receptor antagonism and are useful in the treatment of appetite disturbance, obesity, sleep disorder and so on.

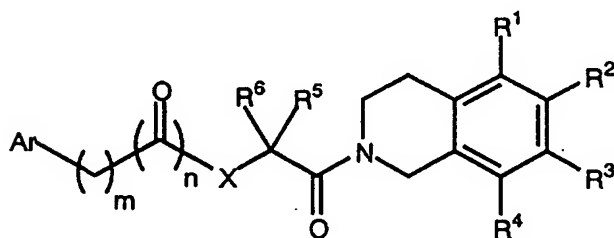
[続薬有]

WO 01/00000 A1



(57) 要約:

本発明は新規な一般式[I]



[I]

〔式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基等を示し；R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、同一又は異なって、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示し；R<sup>5</sup>は置換されていてもよい、低級アルキル基又はアラルキル基を示し；R<sup>6</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示し；XはO、S又はNHを示し；mは0乃至3の整数を示し；nは0又は1の整数を示し；Arは置換されていてもよい、フェニル基又はヘテロアリール基を示す〕で表される化合物に関する。

本発明の化合物は、オレキシン受容体拮抗作用を有し、食欲異常、肥満、睡眠異常等の治療に有用である。

# 明 細 書

N-アシルテトラヒドロイソキノリン誘導体

## 5 技 術 分 野

本発明は、医薬の分野において、オレキシン受容体拮抗剤として有用な新規なテトラヒドロイソキノリン誘導体又はその薬学的に許容される塩及びその用途に関するものである。

## 10 背 景 技 術

脳視床下部に局在する2種の新規脳内神経ペプチド、オレキシンA (orexin-A) 及びオレキシンB (orexin-B) は、主として脳内に存在するGタンパク質共役型受容体 (G-protein coupled receptor) すなわちオレキシン受容体 (orexin receptor) (WO 96/34877号公報、特開平10-327888号公報、特開平10-327889号公報及び特開平11-178588号公報等) の内在性リガンド (ligand) として最近発見され (特開平10-229887号公報、セル、第92巻、第573-第585頁、1998年 (Cell, Vol. 92, 573-585, 1998))、その生物学的な機能が注目されている。

また、オレキシン受容体 (orexin receptor) には、2種のサブタイプ、即ち1型サブタイプであるOX<sub>1</sub>受容体 (OX<sub>1</sub>R) 及び2型サブタイプであるOX<sub>2</sub>受容体 (OX<sub>2</sub>R) が存在することが知られている。

当初、オレキシンが摂食行動の制御に関与していることは、以下(1)～(3)の理由で考えられていた。即ち、(1)オレキシンA及びオレキシンBの共通の前駆体プレプロオレキシン (prepro-orexin) のmRNAやオレキシン免疫反応が、古くから摂食中枢として知られていた視床下部外側野に局在すること (ハンドブック オブ ザ ヒポサラマス、第2巻 (Handbook of the Hypothalamus, Vol. 2)、フィジオロジー

オブ ザ ヒポサラマス、第557頁-第620頁、1980年 (Physiology of the Hypothalamus, 557-620, 1980))、(2) 48時間絶食したラットでは、視床下部のプレプロオレキシンmRNA量が非絶食下の約2.5倍に増大すること及び(3) ラットの側脳室にカ  
5 テーテルを留置し、オレキシンA又はオレキシンBを投与すると摂餌量が増加すること。

また、種々の動物を用いた実験により、オレキシンは摂食行動の他にも種々の生理作用、例えば情動行動、代謝調節、血圧調節、ホルモン分泌制御、体温調節、睡眠・覚醒、胃酸分泌、痛覚制御等にも関与するものと考えられている。〈遺  
10 伝子医学、第2巻、第4号、第618頁-第620頁、1998年 (Idenshi Igaku, Vol. 2, No. 4, 618-620, 1998)、ジャーナル オブ ニューロサイエンス、第18巻、第19号、第7962頁-第7971頁、1998年 (Journal of Neuroscience, Vol. 18, No. 19, 7962-7971, 1998)、ジャーナル オブ  
15 ニューロサイエンス、第18巻、第23号、第9996頁-第10015頁、1998年 (Journal of Neuroscience, Vol. 18, No. 23, 9996-10015, 1998)、ジャーナル オブ ニューロサイエンス、第19巻、第3号、第1072頁-第1087頁、1999年 (Journal of Neuroscience, Vol. 19, No. 3, 1072-1087, 1999)、バイオケミカル アンド バイオフィジカル  
20 リサーチ コミュニケーションズ、第254巻、第3号、第623頁-第627頁、1999年 (Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 254, No. 3, 623-627, 1999)、ジャーナル オブ ニューロサイエンス、第19巻、第8号、第3171頁-第3182頁、1999年 (Journal of Neuroscience, Vol. 19, No. 8, 3171-3182, 1999))。

最近、遺伝性に睡眠異常(ナルコレプシー)を発症する犬を用いた実験(セル、第98巻、第365頁-第376頁、1999年 (Cell, Vol. 98,

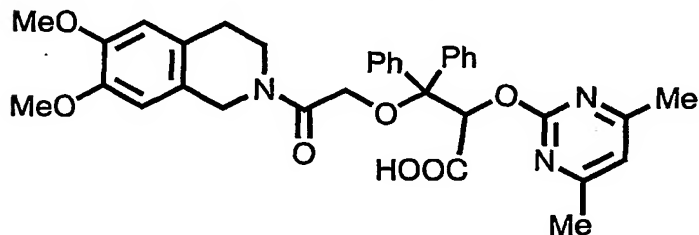
365-376, 1999) ) 及びオレキシン欠損マウスを用いた実験 (セル、第98巻、第437頁-451頁、1999年 (Cell, Vol. 98, 437-451, 1999) ) により、オレキシン受容体の2種のサブタイプ (sub type) のうちの1つであるOX<sub>2</sub>受容体がナルコレプシーに関わることが報告された。

さらに、ヒトナルコレプシー患者9人中7人において、健常人では検出される脳脊髄液中のオレキシンが検出限界以下に低下しているとの報告 (ランセット、第355巻、第39頁-第40頁、2000年 (Lancet, Vol. 355, 39-40, 2000) ) があり、ヒトにおいてもオレキシンがナルコレプシーに何らかの関わりがあることが示唆されている。

このようなオレキシンの関与が考えられる種々の生理作用は、オレキシン受容体の2種のサブタイプ (sub type) 、OX<sub>1</sub>受容体及びOX<sub>2</sub>受容体のどちらか一方又は双方を介して発現するものと考えられる。

現在までにこれらのオレキシン受容体のサブタイプ2種 (OX<sub>1</sub>受容体、OX<sub>2</sub>受容体) に対して同時に又は選択的に拮抗作用を示す化合物に関しては、一例 (WO 99/09024号公報) 開示されているが、この化合物は、フェニルウレア構造を有しており、本願化合物が有するテトラヒドロイソキノリン構造とは全く異なり、さらにOX<sub>1</sub>受容体 (HFGAN72受容体) に対する拮抗作用が示されているのみで、OX<sub>2</sub>受容体に対する拮抗作用については何ら触れられていない。

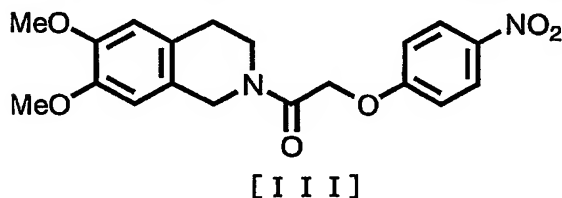
また、本発明化合物に構造的に類似する化合物としては、下記構造式 [I I]



[I I]

で表される化合物がWO 99/23078号公報 (以下文献Aと略す。) に開示されている。文献Aに記載の上記構造式 [I I] で表される化合物は、本願化合

物と同様にテトラヒドロイソキノリンの6, 7位にメトキシ基を有しているが、  
2位のカルボニル基の $\alpha$ 位に分岐を有してはならず、側鎖構造においても、本願  
化合物と異なることは明らかである。さらに、文献Aに記載の化合物は、エンド  
セリンアンタゴニストに関するものであり、本発明とは関連性がない。また、特  
5 表平6-506440号公報（以下文献Bと略す。）には、下記構造式 [I I I]



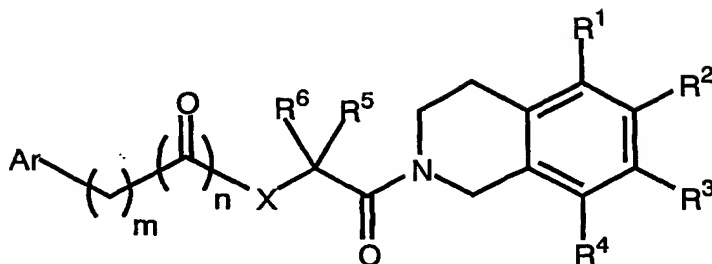
で代表される化合物が文献B記載の発明化合物の中間体として開示されている。  
文献Bに記載の上記構造式 [I I I] で表される化合物も前記文献A記載の化合  
10 物と同様にテトラヒドロイソキノリンの6位及び7位にメトキシ基を有している  
が、2位のカルボニル基の $\alpha$ 位に分岐を有してはならず、明らかに本願化合物と  
は異なる。

## 15 発 明 の 開 示

例えば摂食行動、情動制御、代謝調節、血圧調節、ホルモン分泌制御、体温調  
節、睡眠・覚醒、胃酸分泌、痛覚制御等の種々の生理作用に関与していると考え  
られているオレキシン及びオレキシン受容体の機能の解明には、オレキシン受容  
体のサブタイプ2種（ $OX_1$ 受容体、 $OX_2$ 受容体）に対して同時に又は選択的に  
20 拮抗作用を示す化合物が重要である。本発明は、オレキシン受容体の生理作用の  
解明及びオレキシン受容体の関与する病態の改善のために有効なサブタイプ（ $OX_2$ 受容体）選択的オレキシン受容体拮抗作用を有する化合物の提供を目的とし  
ている。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、下記一般式 [I] で  
25 示される新規なテトラヒドロイソキノリン誘導体又はその塩が、オレキシン受容  
体サブタイプの一つである $OX_2$ 受容体に対して選択的な拮抗作用を有すること  
を見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は新規な一般式 [I]



[I]

〔式中、 $R^1$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示し； $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示し； $R^5$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアルキル基を示すか、或いは、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し； $R^6$ は水素原子又は低級アルキル基を示し；XはO、S又はNHを示し；mは0乃至3の整数を示し；nは0又は1の整数を示し；Arは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、単環性及び双環性のアリール基又はヘテロアリール基を示す〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩及びその用途に関するものである。

上記一般式 [I] について、以下に詳細に説明する。

まず、本明細書中の語句について説明する。

本明細書中において、「低級アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を表し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1-

メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1~6の直鎖又は分岐を有するアルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソアミルオキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を表す。

「ハロゲン化低級アルキル基」とは、炭素数1~6の直鎖又は分岐を有するハロゲン化アルキル基を表し、例えばフルオロメチル基、プロモメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、クロロジフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基又はペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、炭素数1~6の直鎖又は分岐を有するアルコキシカルボニル基を表し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*n*-ペントキシカルボニル基、イソペントキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルキルアミノ基」とは炭素数1~6の直鎖又は分岐を有するアルキルアミノ基を表し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基等が挙げられる。

「アラルキル基」とは、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、3-フェ



ニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、1-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルエチル基、4-フェニルブチル基、3-フェニルブチル基、2-フェニルブチル基、1-フェニルブチル基、2-メチル-3-フェニルプロピル基、2-メチル-2-フェニルプロピル基、2-メチル-1-フェニルプロピル基、1-メチル-3-フェニルプロピル基、1-メチル-2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルプロピル基、1-エチル-2-フェニルエチル基、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル基、5-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、3-フェニルペンチル基、2-フェニルペンチル基、1-フェニルペンチル基、3-メチル-4-フェニルブチル基、3-メチル-3-フェニルブチル基、3-メチル-2-フェニルブチル基、3-メチル-1-フェニルブチル基、6-フェニルヘキシル基、5-フェニルヘキシル基、4-フェニルヘキシル基、3-フェニルヘキシル基、2-フェニルヘキシル基、1-フェニルヘキシル基、4-メチル-5-フェニルペンチル基、4-メチル-4-フェニルペンチル基、4-メチル-3-フェニルペンチル基、4-メチル-2-フェニルペンチル基、4-メチル-1-フェニルペンチル基等が挙げられる。

上記一般式 [I] について、さらに詳細に説明する。

$R^1$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す。これらのうち、 $R^1$  及び  $R^4$  が水素原子であることが好ましい。

$R^2$  及び  $R^3$  は、それぞれ独立して、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す。これらのうち、 $R^2$  及び  $R^3$  が低級アルコキシ基であることが好ましく、メトキシ基であることがより好ましい。

$R^5$  は置換されていてもよい、アラルキル基又は低級アルキル基を示す。

$R^5$  で示される「低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアラルキル基」とは、無置換の前記アラルキル基若しくは置換可能な位置に置換基を有する前記アラルキル基を意味し、該置換基は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル

基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より、同一又は異なって、1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

5  $R^5$ で示される「低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」とは、無置換の前記アルキル基若しくは置換可能な位置に置換基を有する前記アルキル基を意味し、該置換基は、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より、同一又は異なって、1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

10 これらのうち、 $R^5$ としては、無置換のアラルキル基又は無置換の低級アルキル基であることが好ましく、ベンジル基又はtert-ブチル基であることがより好ましい。

$R^6$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、このうち、水素原子であることが好ましい。

XはO、S又はNHを示すが、これらのうち、NHであることが好ましい。

15 mは0乃至3の整数を示し、nは0又は1の整数を示す。

これらのうち、m及びnが0又は1であることが好ましく、mが0であり、かつnが1であるか、或いは、mが1であり、かつ、nが0であることがより好ましい。

20 Arで示される「単環性及び双環性のアリール基又はヘテロアリール基」とは、フェニル基、ナフチル基等のアリール基を示すか、或いはフリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等の芳香族単環式複素環基を示すか、又はベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾ[b]チエニル基、インドリル基、イソイ  
25 ンドリル基、1H-インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズオキサゾリル基、1,2-ベンズイソキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、1,2-ベンズイソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基等の芳香族縮合複素環基を示し、これらのうち、フェニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イ

ソキサゾリル基、ピリジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピリミジニル基、キノリル基、キノキサリニル基、イソキノリル基、ピラジニル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基又はベンズイミダゾリル基であることが好ましく、フェニル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、  
5 イソキサゾリル基、ピリジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、キノリル基、キナゾリニル基、イソキノリル基又はピラジニル基であることがより好ましく、フェニル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジニル基、キノリル基又はピロリル基であることが特に好ましい。

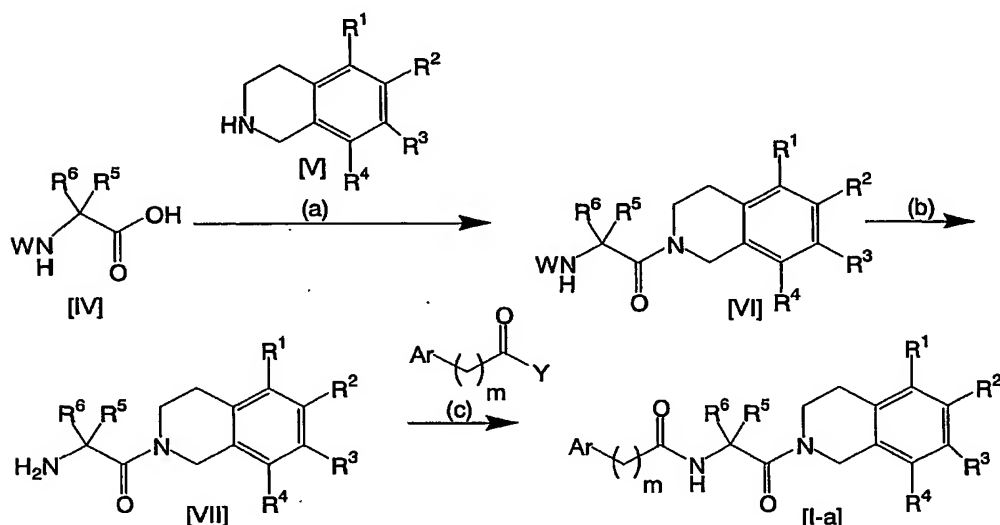
A r で示される「低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、  
10 ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、単環性及び双環性のアリール基又はヘテロアリール基」とは、無置換の前記アリール基若しくは前記ヘテロアリール基、又は置換可能な位置に置換基を有する前記アリール基若しくは前記  
15 ヘテロアリール基を意味し、該置換基は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より、同一又は異なって、1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

20 本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形で存在することができ、当該塩は一般式 [ I ] の化合物を用いて、常法に従って製造することができる。そのような塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエン  
25 スルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。さらに、本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物

として存在していてもよい。

本発明の上記一般式 [I] で表される化合物において、 $R^5$  及び  $R^6$  の置換基によっては、不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在する場合がある。これらの光学異性体はすべて本発明化合物に包含されることは言うまでもない。さらにこれ  
5 らの光学異性体の任意の混合物若しくはラセミ体の任意の混合物も本発明に包含されることは言うまでもない。

本発明の化合物 [I-a] は、例えば以下に示す方法等により、合成することができる。



10 [式中、 $R^1$ 乃至 $R^6$ 、 $Ar$ 及び $m$ は前記の定義と同じであり、 $W$ はアミノ基の保護基を示し、 $Y$ はハロゲン原子又は水酸基を示す。]

アミノ基に保護基 $W$ を有する  $\alpha$ -アミノ酸誘導体 [IV] は、公知の  $\alpha$ -アミノ酸又は公知の方法に準じて得られる  $\alpha$ -アミノ酸から合成可能である。[IV] で示される化合物のアミノ基の保護基 $W$ は、上記式中の工程 (a) において保護基  
15 として作用し、工程 (b) に従って容易に脱保護できるものならば、特に限定されず、いかなるものを用いてもよい。このような保護基は、例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス、1991年 (Protective Groups in Organic Synthesis T.W. Green and P. G. M. Wuts, 1991) に記載の方法に準じて

当業者に適宜選択可能であり、例えばBoc基(tert-ブトキシカルボニル基)、Fmoc基(フルオレニルメチルオキシカルボニル基)、Bn基(ベンジル基)、Z基(ベンジルオキシカルボニル基)、Alloc基(アリルオキシカルボニル基)等の保護基が挙げられる。Boc基の導入には、例えばトリエチル

5 アミン等の塩基の存在下にBoc<sub>2</sub>Oを作用させればよく、また、Z基の導入には、例えば水酸化ナトリウム等の塩基の存在下にクロロギ酸ベンジルを作用させればよい。工程(a)はカルボキシル基を有する化合物[IV]とテトラヒドロイソキノリン化合物[V]との脱水縮合反応である。本反応において化合物[V]

10 ]は、化合物[IV]1当量に対して好ましくは、0.8乃至1.2当量が用いられる。本脱水縮合反応は、例えば「ペプチド合成の基礎と実験」(泉屋信夫他、丸善、1983年)等に記載の方法に準じて通常のアミド形成反応によって行えばよい。即ち、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、或いは、当業者に利用可能な活性エステル法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。より具体的には、このようなアミド形成試薬としては、例

15 えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、1-シクロヘキシル-3-(2-モルホルリルエチル)カルボジイミド、N,N-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、塩化2-クロロ-1,3-ジメチル-2-イミダゾリウム、プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート(PyBrop)、シアノリン

20 酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等が用いられる。通常化合物[IV]1当量に対しアミド形成試薬は1乃至5当量、好ましくは1乃至2当量用いられる。

また本アミド結合形成反応は、例えば2,4,5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2-ニトロフェノール、4-

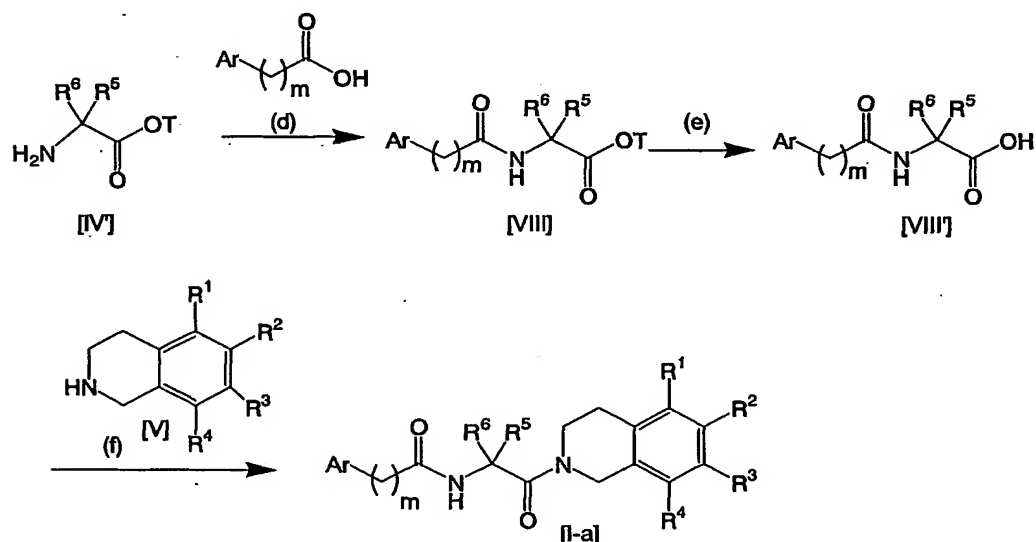
25 -ニトロフェノール等のフェノール類、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-ヒドロキシピペリジン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボジイミド等のN-ヒドロキシ誘導体と例えばジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等を添加して、化合物[IV]を縮合さ

せ活性エステル体に変換した後、化合物[V]と反応させることによっても行うことができる。上記フェノール類又はN-ヒドロキシ誘導体の使用量は、化合物[IV]1当量に対し通常1乃至3当量である。ジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等の使用量は、化合物[IV]1当量に対し通常1乃至3当量である。また本縮合反応は、必要に応じて有機塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルピペリジン等の三級アミン類等を添加して、反応を促進させることができる。このような反応促進剤の使用量は、化合物[IV]1当量に対し通常1乃至3当量である。これらの有機塩基は、通常さらに、本縮合反応に際し、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピロリジン等を触媒量用いることもできる。また、効率的に反応を進行させるために、テトラブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド等の4級アンモニウム塩類等を化合物[IV]1当量に対し、通常0.1乃至1当量用いることができる。反応温度及び反応時間は特に限定されないが、-20~50℃程度の反応温度、好ましくは0乃至20℃で1~15時間程度、好ましくは1乃至5時間反応を行う。このようにして得られるテトラヒドロイソキノリン誘導体[VI]は、常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。縮合後、工程(b)に従って、保護基Wを除去するが、この工程の反応条件は使用した保護基の種類や性質に応じて、当業者が適宜選択可能である。保護基の除去方法としては、それ自体公知の方法又はそれに準じた方法が用いられるが、例えば保護基としてZ基等を用いた場合には、適宜の接触水素添加触媒を用いて加水素分解することにより容易に脱保護することができ、例えば保護基としてBoc基を用いた場合には、塩酸やトリフルオロ酢酸を用いた酸処理により容易に脱保護することができる。

工程(c)はアミン化合物を縮合させる工程であり、上記工程(a)で示した方法と同様の縮合方法により、本発明の化合物[I-a]を得ることができる。このようにして得られる本発明の化合物[I-a]は、常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラ

- フィー等により単離精製することができる。上記工程（a）及び工程（c）の縮合反応に用いる反応溶媒は、反応に支障のない限り特に限定されないが、不活性溶媒が好ましく、該溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類又はそれらの混合溶媒を挙げることができる。

本発明の化合物〔I-a〕は、例えば以下の方法によっても製造することができる。

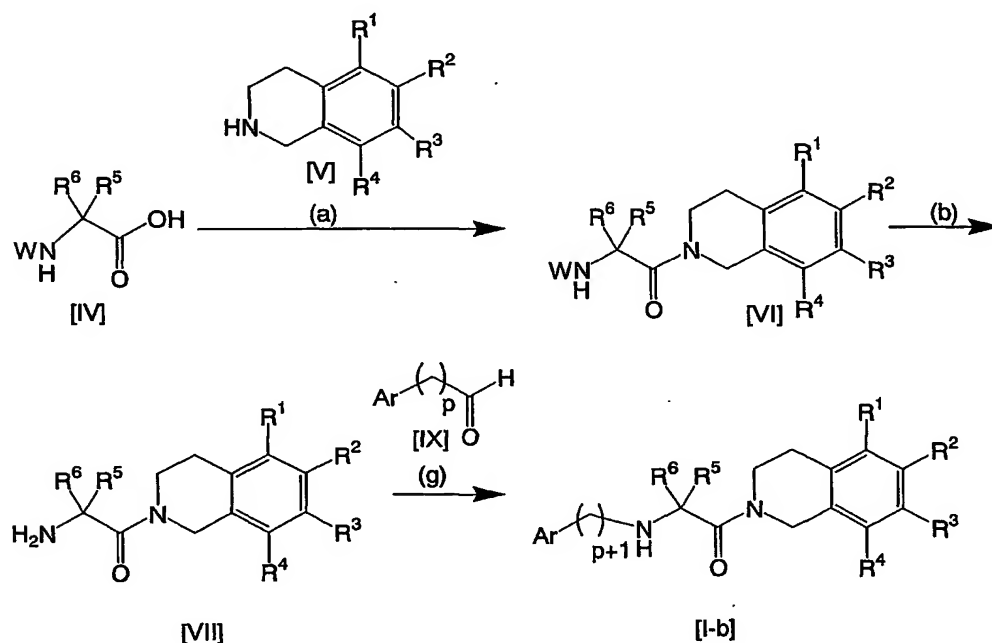


- 10 〔式中、Tはカルボキシ基の保護基を示し、その他の記号は前記の定義と同じである。〕

- 15 工程（d）で用いるアミノ酸誘導体〔IV'〕は、公知の方法或いはそれに準じた方法で合成可能である。〔IV'〕で示されるカルボキシ基の保護基Tは、上記式中の工程（d）において、保護基として作用し、工程（e）に従って、容易に脱保護できるものならば、特に限定されず、いかなるものを用いてもよい。このような保護基は、例えば前記記載のプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス、1991年に記載の方法に準じて当業者に適宜選択可能であり、例えばメチル基、エチル基、t-ブチル基等のアルキル基、アリル基等のアルケニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基等が挙

げられる。工程（d）は、アミド結合形成反応であるので、本工程は前記記載の工程（a）等と同様の方法又はそれに準じた方法を用いることができる。アミド結合形成後、工程（e）に従って、保護基Tを除去する。工程（f）は、アミド結合形成反応であるので、前記工程（a）等と同様の方法或いはそれに準じた方法によって行えばよい。このようにして得られる本発明の化合物テトラヒドロイソキノリン誘導体【I-a】は、常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明の化合物【I-b】は、例えば以下に示す方法等により、合成することができる。



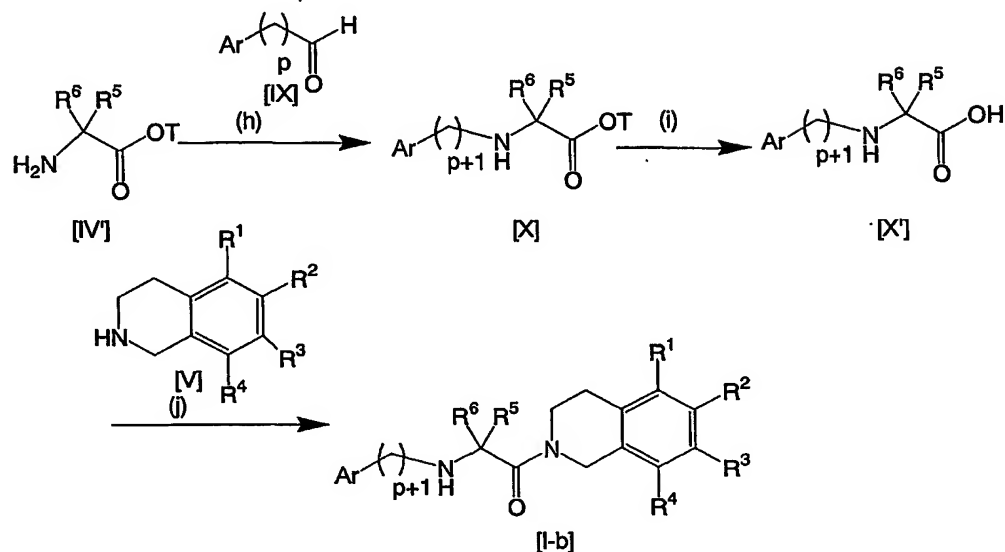
〔式中  $p$  は 0 乃至 2 の整数を示し、その他の記号は前記の定義と同じである。〕

工程（g）では、前記工程（a）及び（b）で得られた化合物【VII】をアルデヒド化合物【IX】を用いた還元的アルキル化に付すことにより、本発明の化合物である化合物【I-b】を製造する。本還元的アルキル化反応は、公知の方法で行うことができ、アミノ基を有する化合物【VII】とアルデヒド化合物【IX】とを反応させ、生成するイミンをそのまま或いは単離の後に還元剤で処



理することにより行われる。本反応は、通常化合物〔VII〕1当量に対してアルデヒド化合物〔IX〕は、0.5乃至3当量が用いられ、好ましくは0.8乃至1.2当量用いる。使用される還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素アルカリ金属類等が挙げられ、通常化合物〔VII〕1当量に対して、上記還元剤は1乃至10当量用いられ、好ましくは1乃至4当量用いることができる。反応に用いる溶媒としては、反応に支障を及ぼさない有機溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類或いはこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度及び反応条件は特に限定されないが、 $-60\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20$ 乃至 $20^{\circ}\text{C}$ の反応温度で、1~40時間、好ましくは1乃至10時間反応を行う。このようにして得られる本発明の化合物テトラヒドロイソキノリン誘導体〔I-b〕は、常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

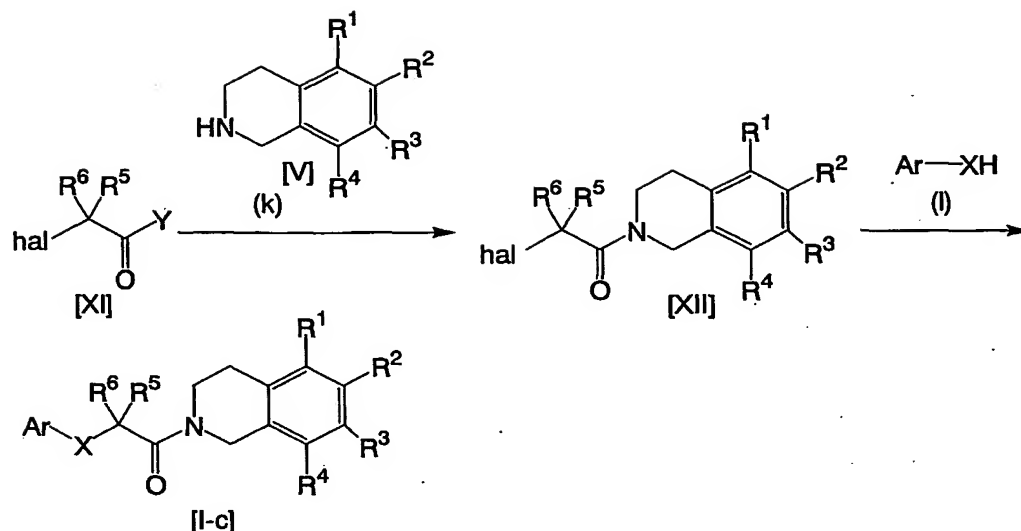
本発明の化合物〔I-b〕は、例えば以下に示す方法によっても製造することができる。



[式中 p は 0 乃至 2 の整数を示し、その他の記号は前記の定義と同じである。]

- 工程 (h) において、前記記載の化合物 [IV'] を還元的アルキル化反応によりアルデヒド化合物 [IX] と縮合し、さらに工程 (i) において、カルボキシ
- 5 ル基の保護基を除去し、次いで、工程 (j) で、アミド結合形成反応を行うことにより化合物 [X] を製造する。これら各工程は、前記記載の方法或いはそれに準じた方法に基づいて行うことができる。このようにして得られる本発明の化合物であるテトラヒドロイソキノリン誘導体 [I-b] は、常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグ
- 10 ラフィー等により単離精製することができる。

さらに以下の方法に従っても、本発明の化合物 [I-c] を合成することができる。

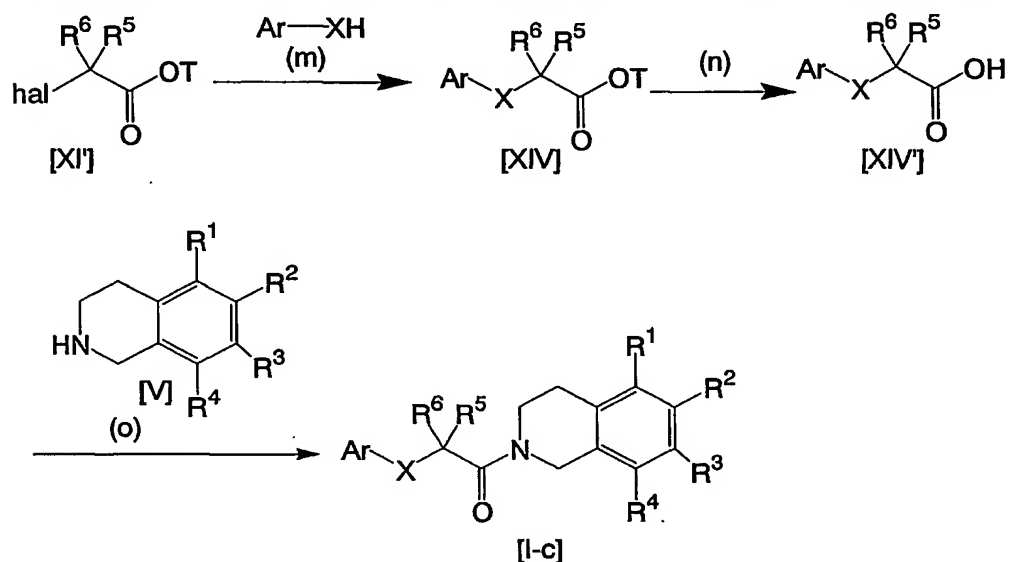


[式中、h a l はハロゲン原子を示し、Y はハロゲン原子又は水酸基を示し、その他の記号は前記の定義と同じである。]

- 工程 (k) では、 $\alpha$ -ハロカルボン酸誘導体 [X I] とテトラヒドロイソキノリン誘導体 [V] とを縮合し、アミド誘導体 [X I I] を製造する。この工程は、前記に記載したアミド結合形成反応と同様の方法或いはそれに準じた方法を用いて行うことができ、使用される溶媒としては、反応に支障のない限り特に限定されないが、前記に記載したアミド結合形成反応において使用される溶媒を用いることができる。
- 10 工程 (l) では、得られたアミド誘導体 [X I I] を必要ならば塩基を用いて、化合物  $Ar-XH$  と反応させることにより、本発明の化合物である [I-c] を製造する。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド等が用いられ、通常、これらの塩基の使用量は化合物 [X I I] 1 当量に対し 1 乃至 10 当量であり、好ましくは 1 乃至 3 当量である。工程 (l) において
- 15 使用される溶媒としては、反応に支障のない限り特に限定されないが、不活性溶媒中で行われることが好ましく、上記工程 (k) において使用される溶媒を用いることができる。反応温度及び反応時間は特に限定されないが、室温程度の反応温度で 1 乃至 40 時間程度、好ましくは 1 乃至 10 時間反応を行うことが好ましい。このようにして得られるテトラヒドロイソキノリン誘導体 [I-c] は、常

法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明の化合物 [I-c] は、以下の方法によっても、製造することができる。



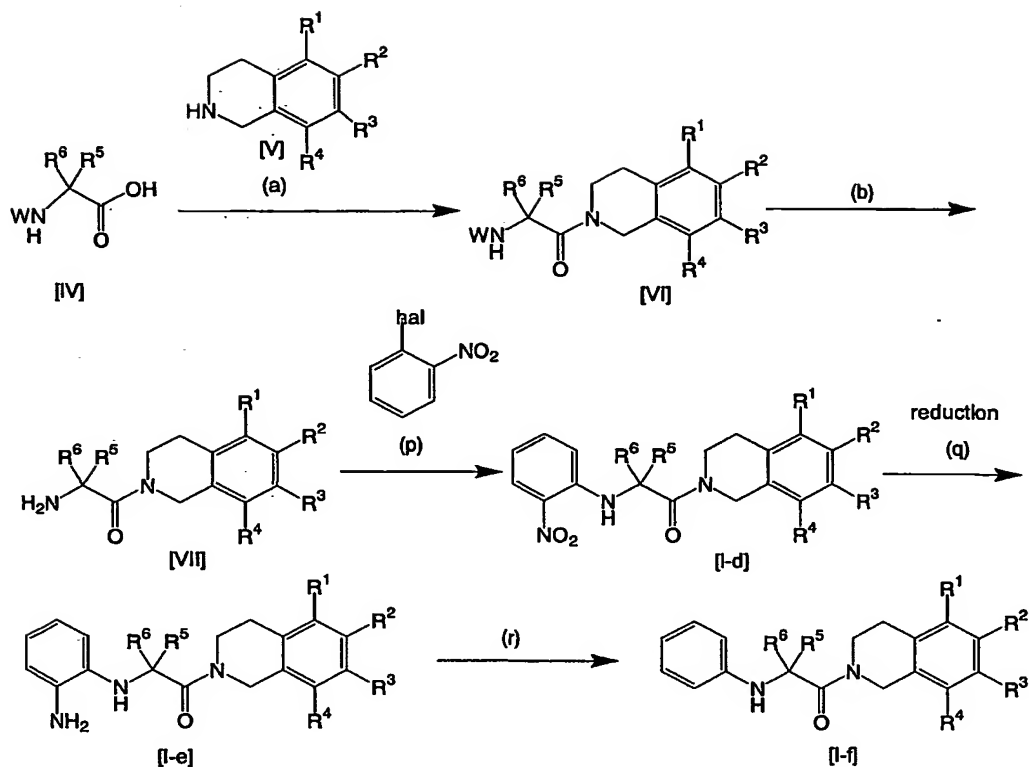
5 [式中、各記号は前記定義と同じ意味を示す。]

工程 (m) では、 $\alpha$ -ハロカルボン酸誘導体 [XI'] と化合物  $\text{Ar-XH}$  とを反応させ、工程 (n) でカルボキシル基の保護基を除去し、次いで、工程 (o) において、アミド結合形成反応を行い、本発明の化合物 [I-c] を合成することができる。これら各工程は、前記記載の方法或いはそれに準じた方法に基づいて、行うことができる。このようにして得られる本発明の化合物テトラヒドロイソキノリン誘導体 [I-c] は、常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

10

また、上記 [I-c] に包含される本発明化合物である [I-d]、[I-e] 及び [I-f] 等は以下の方法によっても製造することができる。

15



[式中、各記号は前記の定義と同じである。]

前記工程 (a) 及び (b) により得られたアミン誘導体 [VII] を工程 (p) において、塩基の存在下、オルトハロニトロベンゼンを作用させ縮合反応を行う。

- 5     $hal$  はフッ素原子であることが好ましい。用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属塩、例えばピリジン、トリエチルアミン、 $N, N$ -ジメチルアニリン等のアミン類、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物等が挙げられ、化合物 [VII] 1 当量に対しこれらの塩基を通常 1 乃至
- 10    10 当量好ましくは 1 乃至 3 当量用いる。工程 (p) において用いられる反応溶媒は、反応に支障のない限り特に限定されないが、不活性溶媒が好ましく、該溶媒としては、工程 (c) 等で用いた溶媒を用いることができる。反応温度及び反応時間は特に限定されないが、室温乃至  $200^{\circ}C$  程度、好ましくは  $20$  乃至  $100^{\circ}C$  の反応温度で 1 乃至 20 時間程度、好ましくは 1 乃至 5 時間反応を行う。工
- 15    程 (q) では、ニトロベンゼン誘導体 [I-d] を還元反応に付し、アニリン誘

- 導体 [I-e] とする。工程 (q) の還元反応は、当業者に周知の反応が用いられ、例えば鉄、スズ等の金属類、例えばトリフェニルホスフィンのようなホスフィン類、例えば接触水素還元等を用いた方法が挙げられ、化合物 [I-d] に対し、通常、これらの還元剤を 1 乃至 50 当量用い、好ましくは 1 乃至 10 当量用いる。
- 5 工程 (q) において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のない限り特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水或いはこれらの混合溶媒を用いることができる。反応温度及び反応時間は特に限定されないが、-10 乃至 100℃程度、好ましくは 0 乃至 50℃の反応温度で 1 乃至 20 時間程度、好ましくは 1 乃至 5 時間反応を行う。工程 (r) では、得られたアニリン誘導体 [I-e] を公知の方法或いはそれに準じた方法により、ジアゾニウムカチオンを経る脱アミノ化反応に付し、化合物 [I-f] とする。
- 10 15

- 上記工程 (p)、(q) 及び (r) において得られる本発明の化合物 [I-d]、[I-e] 及び [I-f] は常法に従って、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。
- 20

- 上記各式中で、R<sup>5</sup>及びArが有する置換基によっては、適宜保護及び脱保護が必要な場合がある。例えばR<sup>5</sup>がアラルキル基の場合には、保護の必要な置換基として水酸基、カルボキシル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基等が挙げられ、水酸基を用いた場合には、保護基としては、例えば低級アルキル基、フェニル基、ベンジル基、低級アルキルカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、シリル基等が用いられる。各置換基の保護及び脱保護については、前記記載のプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス、1991年 (Protective Groups in Organic Synthesis T. W. Green and P. G. M. Wuts, 1991) 等に記載
- 25

の方法に準じて行うことができる。

なお、上記の各工程の反応における反応条件や試薬等は適宜変更可能であること  
とはいうまでもない。また、各工程の反応は、反応の性質や試薬の種類に応じて、  
溶媒の存在下或いは溶媒の非存在下に行うことができる。溶媒を用いる場合、反  
5 応に支障を及ぼさず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定されな  
いが、例えばヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、例えばベンゼン、トル  
エン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、  
四塩化炭素、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば酢酸エチル、ギ  
酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロ  
10 ピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、例えばメタノ  
ール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、例  
えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル、プロ  
ピオニトリル等のニトリル類、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトア  
ミド等のアミド類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等を用いる  
15 ことができる。

次に、一般式〔I〕で表される本発明の化合物が示すオレキシン受容体拮抗作用及び試験方法を以下に示す。

一般式〔I〕で表される本発明の化合物が優れたOX<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有することは、以下に示すオレキシンによる細胞内カルシウム濃度上昇の阻害試験に  
20 よって実証された。

(試験方法)

ヒトオレキシンOX<sub>1</sub>或いはOX<sub>2</sub>受容体をコードするcDNA配列(ジェンバンク、accession number AF041243及びAF041245参照)を各々哺乳類発現プラスミドベクターpIRESneo(クロンテック社製)のEcoRV-EcoRIサイト及びpEF/myc/cyto(イン  
25 ビトロジェン社製)のPmlI-XbaIサイトにクローニングした。得られたベクターをリポフェクトアミンプラス試薬(ライフテクノロジー社製)を用いてチャイニーズハムスター卵巣細胞CHO-K1(アメリカンタイプカルチャーコレクション、ATCC number CCL-61)にトランスフェクトした。

その後2mg/mlのジェネティシン（G418、ライフテクノロジー社製）に耐性の細胞を選択し、ヒトOX<sub>1</sub>或いはOX<sub>2</sub>受容体安定発現細胞株を得た。上記で得られたオレキシンOX<sub>1</sub>或いはOX<sub>2</sub>受容体安定発現細胞に、カルシウム濃度の蛍光指示薬であるf l u o - 3, AM（モレキュラープローブ社製）を取り込ませた後に、アッセイ緩衝液（pH7.4に調製した、20mMヘペス、0.5%ウシ血清アルブミン、2.5mMプロベネシドを含むハanks平衡塩溶液）中に、0.3nMのオレキシンAを添加し、細胞内カルシウム濃度変化をフリッパー

5 [FLIPR (FLuorometric Imaging Plate Reader)、モレキュラーデバイス社製]を用いて経時的に測定した。細胞内カルシウム濃度上昇に及ぼす被検化合物の効果は、オレキシンA添加5分前にアッセイ溶液中に種々の濃度の被検化合物を添加しておくことによって測定し、0.3nMオレキシンA添加によって引き起こされる細胞内カルシウム濃度上昇量に対する被検化合物の50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>値）を求めた（表1）。

第1表 オレキシン受容体拮抗作用

被検化合物 No.	50%阻害濃度（μM）	
	OX <sub>1</sub> 受容体	OX <sub>2</sub> 受容体
4	5.3	0.031
6	24	0.110
8	17	0.049
23	4.4	0.140

15 （被検化合物 No. は実施例中の化合物番号を示す）

上記に示す通り、本発明化合物はOX<sub>2</sub>受容体を発現させた細胞におけるオレキシンAによる細胞内カルシウム濃度の上昇を10<sup>-8</sup>~10<sup>-7</sup>Mオーダーの50%阻害濃度を有して、強力に阻害した。一方、OX<sub>1</sub>受容体発現細胞における細胞内カルシウム濃度の上昇に対する本発明の化合物の50%阻害濃度は、OX<sub>2</sub>受容体発現細胞に対する値に比べ30~300倍以上高く、本発明化合物の作用がOX<sub>2</sub>受容体選択的であることが示された。

20

固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。その



- ような添加物としては、例えば乳糖若しくはブドウ糖等の糖類、例えばトウモロコシ、小麦若しくは米等のデンプン類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばアルミン酸マグネシウム若しくは無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドン若しくはポリアルキレングリコール等の合成高分子等、
- 5 例例えばステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例例えばステアリルアルコール若しくはベンジルアルコール等のアルコール類、例例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等の通常用いられる添加物が挙げられる。
- 10

- これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び粉末等の固形製剤は一般的には0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%の有効成分を含む。液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナッツ油若しくはゴマ油等の植物由来の油等の液状製剤において通常用いられる適当な添加剤を使用し、懸濁
- 15 液、シロップ剤又は注射剤等の形態として製造される。特に、非経口的に筋肉内注射、静脈注射又は皮下注射で投与する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶液）若しくは電解質溶液（点滴静注及び静脈内注射用）等、又は
- 20 これらの混合溶液が挙げられる。これらの注射剤はあらかじめ溶解したもののほか、粉末のまま或いは適当な添加剤を加えたものを使用时溶解する形態もとれる。これらの注射液は通常、0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含む。また、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0.5～10重量%の有効成分を含む。

- 25 本発明の化合物の実際に好ましい投与量は、患者の症状、年齢、性別、使用される化合物の種類、配合された組成物等によって変化することに注意すべきである。例えば、1日あたりの成人の投与量は、経口投与の場合、10～500mgであり、非経口投与の場合、1日あたり、10～100mgである。なお、投与回数は投与方法及び症状によって異なるが、1回乃至5回である。

### 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれら実

5 施例のみに限定されるものではない。

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブレット

dd : ダブルダブレット

10 t : トリプレット

m : マルチプレット

br : ブロード

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

15 なお、本発明化合物の製造に用いる原料化合物の製造方法を以下に参考例として示す。

#### 参考例 1

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸  
2-アミノ-3,3-ジメチルブタン酸 (1.01 g, 7.72 mmol)  
20 の DMF (10 ml) 懸濁液へトリエチルアミン (3.5 ml, 25.1 mmol) 及びジtert-ブチルジカルボナート (2.18 g, 9.99 mmol) を加え、15 時間室温で攪拌した。得られた混合物を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチル (50 ml) に溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した (50 ml × 3)。集めた水層へ 6 N 塩酸を加え、pH 3 に調整した後クロ  
25 ロホルムで抽出した (50 ml × 3)。集めたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾別後、減圧下濃縮し無色油状物質 (1.95 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.03 (s, 9H),  
1.42 (s, 9H), 4.21 (d, 1H,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 5.34 (d,  
30 1H,  $J=10.0\text{ Hz}$ )

## 参考例 2

(2S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチル  
ブタン酸

- (2S) - 2-アミノ-3, 3-ジメチルブタン酸から参考例 1 と同様にして  
5 標記化合物を得た。

## 参考例 3

(2R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチル  
ブタン酸

- (2R) - 2-アミノ-3, 3-ジメチルブタン酸から参考例 (1) と同様  
10 して標記化合物を得た。

## 参考例 4

N - [2 - (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ  
ン-2-イル) - 2-オキソ- (1-tert-ブチル) エチル] (tert-  
ブトキシ) カルボキシアミド

- 15 参考例 (1) で得られた 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-  
ジメチルブタン酸 (1.95 g, 8.43 mmol) を 6, 7-ジメトキシ-1,  
2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (1.82 g, 7.92 mmol)  
のジクロロメタン (30 ml) 懸濁液へ加え、5 分間攪拌した後、ジイソブ  
ロピルエチルアミン (4.1 ml, 23.54 mmol)、プロモトリスピロリ  
20 ジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PyBrop, 3.6 g, 7.  
72 mmol) 及び 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (102 mg, 0.  
84 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム (5  
0 ml) で希釈した後、水 (50 ml)、1 N 塩酸 (50 ml) 及び 1 N 水酸化  
ナトリウム水溶液 (50 ml) で洗浄し無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、不溶  
25 物を濾別後、濾液を濃縮した。残さを酢酸エチル及びヘキサン (1 : 1) の混合  
溶媒を溶出液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し無色油状  
物質として標記化合物 (3.43 g, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.96 and 0.9  
9 (s each, 9H), 1.43 (s, 9H), 2.72-2.93 (m,

2H), 3.53-4.03 (m, 8H), 4.48-4.85 (m, 3H),  
5.30-5.45 (m, 1H), 6.61 and 6.62 (s each, 2  
H)

参考例 5

- 5 N-(2S)-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジ  
メチルブチリル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソ  
キノリン

参考例(2)で得られた(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-  
3,3-ジメチルブタン酸から参考例(4)と同様にして標記化合物を得た

- 10 参考例 6

N-(2R)-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジ  
メチルブチリル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソ  
キノリン

- 15 参考例(3)で得られた(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-  
3,3-ジメチルブタン酸から参考例(4)と同様にして標記化合物を得た。

参考例 7

N-(2-アミノ-3,3-ジメチルブチリル)-6,7-ジメトキシ-1,  
2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

- 20 上記参考例(4)で得られたN-[2-(tert-ブトキシカルボニル)ア  
ミノ-3,3-ジメチルブチリル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-  
テトラヒドロイソキノリン(3.43g)を4M塩化水素-酢酸エチル溶液(1  
50ml)に溶解し、10時間室温で攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残  
さをジエチルエーテル(500ml)溶液に懸濁した。得られた淡黄色粉末を  
濾取し、減圧下室温で乾燥し、標記化合物(1.80g, 80%)を得た。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.85 and 0.  
91 (s each, 9H), 2.48-2.97 (m, 3H), 3.25 (b  
rs, 3H), 3.52-3.89 (m, 8H), 4.35-4.72 (m, 2  
H), 6.70, 6.72, 6.76 and 6.80 (s each, 2H)

参考例 8

N-[(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブチリル]-6,7-ジメ  
トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

- 上記参考例(5)で得られたN-[(2S)-2-(tert-ブトキシカル  
ボニル)アミノ-3,3-ジメチルブチリル]-6,7-ジメトキシ-1,2,  
5 3,4-テトラヒドロイソキノリンから参考例(7)と同様にして標記化合物  
を得た。

参考例9

N-[(2R)-2-アミノ-3,3-ジメチルブチリル]-6,7-ジメ  
トキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

- 10 上記参考例(6)で得られたN-[(2R)-2-(tert-ブトキシカル  
ボニル)アミノ-3,3-ジメチルブチリル]-6,7-ジメトキシ-1,2,  
3,4-テトラヒドロイソキノリンから参考例(7)と同様にして標記化合物  
を得た。

参考例10

- 15 N-[2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリ  
ン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル](tert-ブトキシ)  
カルボキシアミド

- 6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (1  
50mg, 0.66mmol)をジクロロメタン(10ml)に溶解し、2-[(t  
20 tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸(150m  
g, 0.50mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-6-トリピロ  
リジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファート(PyBOP, 408mg,  
0.78mmol), N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(240mg, 1.57  
mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.41ml, 2.35mmol)  
25 を加え、室温で攪拌した。1時間後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽  
和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して得られた残さを  
シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して白色固体の標記化合物(20  
7mg, 72%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.42(s, 9H),

2. 38 (brd, 1H,  $J=27\text{Hz}$ ), 2. 68 (m, 2H), 2. 96–3. 00 (m, 2H), 3. 16 (m, 1H), 3. 83 (s, 3H), 3. 84 (s, 3H), 4. 38–4. 70 (m, 2H), 4. 90 (m, 1H), 5. 47 (t, 1H,  $J=3\text{H}$ ), 6. 30–7. 25 (m, 7H)

5 参考例 11

N-[(2S)-2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル] (tert-ブトキシ) カルボキシアミド

- (2S)-2-[(tert-ブトキシ) カルボニルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸から参考例 (10) と同様にして標記化合物を得た。

参考例 12

N-[(2R)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル] (tert-ブトキシ) カルボキシアミド

- 15 (2R)-2-[(tert-ブトキシ) カルボニルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸から参考例 (10) と同様にして標記化合物を得た。

参考例 13

2-アミノ-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン

- 20 上記参考例 (10) で得られた N-[(2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル] (tert-ブトキシ) カルボキシアミド (207mg, 0. 47mmol) をジクロロメタン溶液 (1. 5ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1ml) を加え、室温で攪拌した。4時間後、反応液を濃縮し、クロロホルム溶液  
25 で希釈して、重曹水で3回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して黄色油状物の標記化合物 (332mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2. 35–2. 50 (m, 1H), 2. 62–3. 06 (m, 4H), 3. 30–3. 60 (m, 2H), 3. 85 (s, 3H), 3. 86 (s, 3H), 3. 90–4. 10 (m, 2H),

4. 40-4. 70 (m, 2H), 6. 39-6. 61 (m, 2H), 7. 10-7. 20 (m, 5H)

参考例 14

5 (2S)-2-アミノ-1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン

参考例(11)で得られたN-[(2S)-2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル](tert-ブトキシ)カルボキシアミドから参考例(13)と同様にして標記化合物を得た。

10 参考例 15

(2R)-2-アミノ-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン

15 参考例12で得られたN-[(2R)-2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル](tert-ブトキシ)カルボキシアミドから参考例(13)と同様にして標記化合物を得た。

参考例 16

1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-メチル-2-プロモブタン-1-オン

20 6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(472mg, 2.05mmol)のピリジン懸濁液(8ml)に、市販のラセミ体α-プロモイソ吉草酸クロリド(327mg, 1.64mmol)及び4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン(約10mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液をクロロホルム(50ml)で希釈し、1N塩酸(50ml)及び1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮し、得られたガム状物質を単離精製することなく、  
25 実施例(27)及び(28)の反応に用いた。

参考例 17

2-ベンジル-6, 7, 8-トリメトキシ-2, 3, 4-トリヒドロイソキノ

リン-1-オン

- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 酢酸 (9.8 g, 43.32 mmol) のピリジン (150 ml) 溶液へ 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (10.5 g, 54.68 mmol)、ベンジル
- 5 アミン (6.8 g, 63.46 mmol) 及び触媒量の 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジンを加え、室温で 10 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残さをクロロホルム (350 ml) で希釈した後、水 (300 ml)、1 N 塩酸 (300 ml) 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (300 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下で濃縮し黄色固体を得
- 10 た。得られた黄色固体を THF (350 ml) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (4.23 g, 111.5 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、90 分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、硫酸ナトリウム 10 水和物 (40 g) 及び少量の飽和フッ化カリウム水溶液を加え、室温で 30 分間激しく攪拌した。反応混合物に硫酸マグネシウム (80 g) を加え、15
- 15 分間室温で激しく攪拌した後、無機物を濾別し、残さを酢酸エチルで充分洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、褐色油状物質を得た。得られた褐色油状物質をクロロホルムに溶解し、クロロギ酸メチル (10 ml, 129.4 mmol) 及び 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (9.78 g, 80.1 mmol) を加え、混合物を室温中 1 時間攪拌した。反応溶液を 1 N 塩酸 (300 ml)
- 20 で洗浄後、水層をクロロホルム (100 ml) で 3 回抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。

- 得られた残さをオキシ塩化リン (100 ml) に溶解し、五酸化二リン (22 g) を加え、懸濁液を 2 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、減圧下オキシ塩化リンを留去した。残さに氷をゆっくり加えた後、反応溶液へ 1 N
- 25 水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した。混合物をクロロホルム (100 ml) で 5 回抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。残さを酢酸エチル及びヘキサン (1 : 3 ~ 3 : 1) を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (8.75 g, 62%) を得た。



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.79 (t, 2H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.38 (t, 2H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.88 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.25–7.38 (m, 5H)

5 参考例 18

6, 7, 8-トリメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

参考例(17)で得た2-ベンジル-6, 7, 8-トリメトキシ-2, 3, 4-トリヒドロイソキノリン-1-オン(8.75 g, 26.7 mmol)のTHF溶液(100 ml)へ水素化リチウムアルミニウム(2.6 g, 68.9 mmol)を加え、室温で30分間撹拌した後、90分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、硫酸ナトリウム10水和物(26 g)及び少量の飽和フッ化カリウム水溶液を加え、室温で30分間激しく撹拌した。反応混合物に硫酸マグネシウム(50 g)を加え、15分間室温で激しく撹拌した後、無機物を濾別し、残さを酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、無色油状物質を得た。得られた無色油状物質をエタノール(200 ml)に溶解し、10%パラジウム-炭素触媒(870 mg)を加え、混合物を1気圧水素雰囲気下で室温中10時間激しく撹拌した。パラジウム-炭素を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し褐色固体の標題化合物(6.0 g, 100%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.09 (brs, 2H), 3.39 (brs, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.23 (brs, 2H), 6.41 (s, 1H)

実施例 1

N-[2-(N-ベンゾイル)アミノ-3, 3-ジメチルブチリル]-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

25 上記参考例(7)で得られたN-(2-アミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(39.8 mg, 0.130 mmol)のピリジン溶液(3 ml)へ、塩化ベンゾイル(20  $\mu\text{l}$ , 0.172 mmol)及び触媒量の4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンを加え、室温で2時間撹拌した。反応溶液をクロロホルムで

希釈し、1 N塩酸で洗浄した(50 ml × 2)。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、不溶物を濾別後、濃縮した。残さを酢酸エチル及びヘキサン(2 : 1)を展開溶媒として用いた薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、標題化合物(38.5 mg, 72.1%)を無色フォーム状物質として得た。

5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.06 and 1.12 (s each, 9H), 2.76–2.97 (m, 2H), 3.66–4.13 (m, 8H) 4.52–4.82 (m, 2H), 5.23 and 5.27 (s each, 1H), 6.61–6.66 (m, 2H), 7.41–7.53 (m, 3H), 7.79–7.84 (m, 2H)

#### 10 実施例 2

N-[2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル](3,4-ジメチルフェニル)カルボキシアミド

上記参考例(13)で得られた2-アミノ-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン(32 mg, 0.09 mmol)をジクロロメタン(1 ml)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0.059 ml, 0.34 mmol)、プロモトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート(Py Bro p, 57 mg, 0.12 mmol)、3,4-ジメチル安息香酸(21 mg, 0.14 mmol)を順次加え、室温で攪拌した。以下実施例(1)と同様の後処理を行って、無色固体の標記化合物(18.6 mg, 43%)を得た。

15  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.30 (s, 6H), 2.70 (m, 1H), 3.10–3.30 (m, 2H), 3.55–3.80 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.99 (d, 1H,  $J=21\text{ Hz}$ ), 4.41–4.73 (m, 2H), 5.42 (br s, 1H), 6.35–6.60 (m, 2H), 7.10–7.20 (m, 5H), 7.49–7.59 (m, 2H)

#### 実施例 3

N-[(2R)-2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒド

ロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル]-ベンズアミド

参考例(15)で得られた(2R)-2-アミノ-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン(79mg, 0.23mmol)をジクロロメタン溶液(2ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.096ml, 0.69mmol)、塩化ベンゾイル(0.04ml, 0.35mmol)を順次加え、室温で撹拌した。以下実施例(1)と同様の後処理を行って、標記化合物(52mg, 51%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.35 (brs, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (d, 1H, J=24Hz), 4.60 (m, 3H), 5.54 (brs, 1H), 6.50 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.45 (m, 5H), 7.80 (d, 3H, J=6Hz)

実施例3と同様の方法により、実施例4の化合物を得た。

実施例4

N-[2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソ-1-ベンジルエチル](3,5-ジクロロフェニル)カルボキシアミド

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.71 (brs, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 6.55 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.65 (s, 2H)

実施例5

1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-(2S)-(ベンジルアミノ)-3-フェニルプロパン-1-オン

参考例(14)で得られた(2S)-2-アミノ-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-フェニルプロ

パン-1-オン (21 mg, 0.06 mmol) をジクロロエタン (1 ml) に溶解し、ベンズアルデヒド (0.01 ml, 0.12 mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (37 mg, 0.18 mmol) を順次加え、室温で攪拌した。3 時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて脱水し、濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して無色油状の標題化合物 (17 mg, 63%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.09 (m, 4H), 2.46 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.93 (m, 4H), 3.27 (m, 1H), 3.55 (dd, 1H,  $J=3, 24\text{ Hz}$ ), 3.80 (m, 6H), 4.11 (d, 1H,  $J=24\text{ Hz}$ ), 4.45 (d, 1H,  $J=24\text{ Hz}$ ), 4.75 (d, 1H,  $J=24\text{ Hz}$ ), 6.50 (m, 2H), 7.20 (m, 10H)

#### 実施例 6

(2S)-2-(N-4-ピリジルメチル)アミノ-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

参考例 (8) で得られた N-[(2S)-アミノ-3,3-ジメチルブチル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (30 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 ml) へ、4-ピリジンカルボキシアレヒド (20  $\mu\text{l}$ , 0.21 mmol) 及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (50 mg, 0.24 mmol) を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応混合物へ 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え 30 分攪拌し、反応を停止した後、有機層を分離し、減圧下濃縮して得られた残さをクロロホルム及びメタノール (30:1) を展開溶媒に用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色結晶の標題化合物 (19.8 mg, 48%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.97 and 1.02 (s each, 9H), 2.61-2.90 (m, 2H), 3.20-3.51 (m, 3H), 3.62-4.13 (m, 8H), 4.31-4.99 (m,

2H), 6.40, 6.66, 6.64 and 6.65 (s each, 2H),  
7.09-7.32 (m, 2H), 8.40-8.56 (m, 2H)

#### 実施例7

5 (2R)-2-(N-4-ピリジルメチル)アミノ-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

参考例(9)で得られたN-[ (2R)-アミノ-3,3-ジメチルブチル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩を用いて実施例(6)と同様の方法により、標記化合物を得た。

10 以下実施例(6)と同様の方法により、実施例(8)~(21)の化合物を得た。

#### 実施例8

15 (2S)-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチル-2-((2-チアゾリルメチル)アミノ)ブタン-1-オン

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.99 and 1.03 (s each, 9H), 2.68-2.92 (m, 2H), 3.32-4.02 (m, 10H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.46-4.97 (m, 2H), 6.51, 6.61 and 6.63 (s each, 2H), 7.23 and 7.26 (d each, 1H,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.58 and 7.66 (d each, 1H,  $J=3.3\text{Hz}$ )

#### 実施例9

25 (2S)-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチル-2-((3-フェニルプロピル)アミノ)ブタン-1-オン

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.97 and 0.99 (s each, 9H), 1.60-2.11 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.48-3.05 (m, 6H), 3.24-3.39 (m, 1H), 3.52-4.01 (m, 7H), 4.42-5.02 (m, 2H),

6. 56, 6. 61 and 6. 63 (s each, 2H), 7. 02-7. 33 (m, 5H)

## 実施例 10

- 5 (2S)-2-(2-クロロ-5-ニトロベンジル) アミノ-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3, 3-ジメチルブタン-1-オン

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1. 01 and 1. 05 (s each, 9H), 2. 65-2. 81 (m, 2H), 3. 48-4. 01 (m, 11H), 4. 39-4. 95 (m, 2H), 6. 40, 6. 59, 6. 60 and 6. 62 (s each, 2H), 7. 36 and 7. 47 (d each, 1H,  $J=8. 5\text{Hz}$ ), 7. 95 and 8. 01 (dd each, 1H,  $J=2. 6$  and  $8. 5\text{Hz}$ ), 8. 43 and 8. 52 (d each, 1H,  $J=2. 6\text{Hz}$ )

## 実施例 11

- 15 (2S)-2-(2-キノリルメチル) アミノ-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3, 3-ジメチルブタン-1-オン

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0. 96 and 0. 99 (s each, 9H), 2. 59-2. 88 (m, 2H), 3. 29-3. 51 (m, 2H), 3. 67-4. 18 (m, 9H), 4. 33-4. 89 (m, 2H), 6. 31, 6. 54, 6. 56 and 6. 60 (s each, 2H), 7. 43-8. 11 (m, 6H)

## 実施例 12

- 25 (2S)-2-(2-(5-プロモ-2-チエニル) メチル) アミノ-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3, 3-ジメチルブタン-1-オン

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0. 98 and 1. 01 (s each, 9H), 2. 68-2. 91 (m, 2H), 3. 38-4. 19 (m, 11H), 4. 41-5. 00 (m, 2H), 6. 22-6. 87 (m,

4H)

実施例13

(2S)-2-(2-(5-エチル-2-フリル)メチル)アミノ-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.94 and 0.98 (s each, 9H), 1.13-1.25 (m, 3H), 2.51-2.68 (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.20-4.01 (m, 11H), 4.48-4.92 (m, 2H), 5.73-6.06 (m, 2H), 6.53, 6.61 and 6.63 (s each, 2H)

実施例14

(2S)-2-(2-(5-ニトロ-2-フリル)メチルアミノ)-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.96 and 1.01 (s each, 9H), 2.72-2.84 (m, 2H), 3.38-3.66 (m, 3H), 3.75-3.94 (m, 8H), 4.43-4.98 (m, 2H), 6.37 and 6.48 (d each, 1H, J=3.6Hz), 6.56, 6.61 and 6.62 (s each, 2H), 7.16 and 7.21 (d each, 1H, J=3.6Hz)

実施例15

3-({[2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-(1S)-1-(tert-ブチル)-2-オキソエチル]アミノ}メチル)ベンゾニトリル

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.97 and 1.01 (s each, 9H), 2.51-2.90 (m, 2H), 3.20-3.55 (m, 3H), 3.64-4.10 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.33-5.01 (m, 2H), 6.42-6.65 (m, 2H), 7.18-7.76 (m, 4H)

## 実施例 16

(2S)-2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

- 5  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.95 and 0.99 (s each, 9H), 2.57-2.77 (m, 2H), 3.26 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.49-3.92 (m, 16H), 4.30-4.69 (m, 2H), 6.19-6.62 (m, 4H), 7.09 and 7.22 (d each, 1H,  $J=8.9\text{Hz}$ )

## 10 実施例 17

2-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イルメチル)アミノ-1-(6,7-ジメトキシ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル))-3,3-ジメチルブタン-1-オン

- 15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.87 and 0.91 (s each, 9H), 2.27-3.01 (m, 2H), 3.07-3.62 (m, 2H), 3.67-4.15 (m, 12H), 4.32-4.59 (m, 2H), 6.51, 6.52, 6.53 and 6.60 (s each, 2H), 7.11-7.35 (m, 3H), 7.46-7.67 (m, 1H)

## 実施例 18

- 20 (2S)-2-(2H-ベンゾ[d]1,3-ジオキソレン-5-イルメチル)アミノ-1-(6,7-ジメトキシ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル))-3,3-ジメチルブタン-1-オン

- 25  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.96 and 1.00 (s each, 9H), 2.67-2.89 (m, 2H), 3.22-3.78 (m, 3H), 3.79-4.16 (m, 8H), 4.39-4.95 (m, 2H), 5.89-5.95 (m, 2H), 6.43-6.91 (m, 5H)

## 実施例 19

1-(6,7-ジメトキシ(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル))-2-((インドール-3-イルメチル)アミノ)-3,3-



ジメチルブタン-1-オン

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.95 and 1.02 (s each, 9H), 2.56-2.85 (m, 2H), 3.36-4.18 (m, 12H), 4.23-5.36 (m, 2H), 6.32-6.84 (m, 2H), 7.00-7.39 (m, 3H), 7.64-8.05 (m, 2H)

## 実施例 20

2-[(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)メチル]アミノ-1-(6, 7-ジメトキシ(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル))-3, 3-ジメチルブタン-1-オン

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.94 and 0.99 (s each, 9H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.23-3.79 (m, 5H), 3.80-4.02 (m, 12H), 4.41-4.77 (m, 2H), 6.51, 6.60 and 6.62 (s each, 2H), 8.13 and 8.19 (s each, 1H)

## 15 実施例 21

1-(6, 7-ジメトキシ(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル))-(2S)-2-[(4-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イルメチル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタン-1-オン

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.91 and 0.98 (s each, 9H), 2.82 and 2.85 (s each, 6H), 2.60-2.95 (m, 2H), 3.30-6.52 (m, 12H), 4.38-4.96 (m, 2H), 6.42-6.65 (m, 2H), 6.72-7.35 (m, 2H), 7.40-7.56 (m, 2H), 8.13-8.34 (m, 2H)

## 25 実施例 22

2-(ベンジルアミノ)-1-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3, 3-ジメチルブタン-1-オン

参考例(7)で得られたN-(2-アミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(4

3. 2 mg, 0.141 mmol) の DMF 溶液 (1 ml) へ、無水炭酸カリウム (120 mg)、塩化ベンジル (20  $\mu$ l, 0.174 mmol) 及び触媒量のヨウ化カリウムを加え、室温で2時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチル及びヘキサンの1:1混合物 (50 ml) で希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、不溶物を濾別後減圧下濃縮した。残さを酢酸エチル及びヘキサン (2:1) を溶出溶媒として用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、標題化合物 (33.5 mg, 59.6%) を無色泡状物質として得た。

実施例 (22) と同様の方法により、下記実施例 (23) の化合物を得た。

#### 10 実施例 23

(2S)-2-(3-プロモベンジルアミノ)-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

- $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.98 and 1.02 (s each, 9H), 2.68–2.85 (m, 2H), 3.26–3.51 (m, 3H), 3.59–4.08 (m, 8H), 4.30–4.96 (m, 2H), 6.43, 6.61 and 6.64 (s each, 2H), 7.01–7.50 (m, 4H)

#### 実施例 24

- 20 (2S)-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチル-2-(2-ニトロフェニル)アミノ)ブタン-1-オン

- 参考例 (7) で得られた N-(2-アミノ-3,3-ジメチルブチリル)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (1.05 g, 3.42 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (100 ml) へ、無水炭酸カリウム (640 mg, 4.63 mmol) 及び 2-フルオロニトロベンゼン (820 mg, 5.81 mmol) を加え、80℃にて90分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却後、ジエチルエーテル溶液 (200 ml) で希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去し

た。得られた残さを酢酸エチル及びヘキサン（１：４～２：１）を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、橙色泡状の標題化合物（３９５ｍｇ，２７％）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.14 and 1.16 (s each, 9H), 2.76 and 2.87 (t each, 2H, J = 5.3Hz), 3.76–3.98 (m, 8H), 4.46–4.81 (m, 3H), 6.51–6.79 (m, 3H), 7.14–7.40 (m, 1H), 8.11–8.21 (m, 1H), 8.67–8.80 (m, 1H)

#### 実施例 25

10 (2S)–2–((2-アミノフェニル)アミノ)–1–(6,7-ジメトキシ–1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン–2-イル)–3,3-ジメチルブタン–1-オン

上記実施例（２４）で得られた（２Ｓ）–１–（６，７–ジメトキシ–１，２，３，４–テトラヒドロイソキノリン–２–イル）–３，３–ジメチル–２–（（２–  
15 ニトロフェニル）アミノ）ブタン–１–オン（３９５ｍｇ，０．９２ｍｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（５ｍｌ）へ、エタノール（５ｍｌ）、飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍｌ）を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解するまで反応溶液へ水を加えた後、粉末状の鉄（６ｇ）を加え、混合物を２時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、過剰の鉄及び無機塩をセライト濾過し、濾液  
20 を酢酸エチル（１５０ｍｌ）で希釈し、次に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５０ｍｌ×２）で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾別後、減圧下濃縮した。得られた残さを酢酸エチル及びヘキサン（１：１）、次いでクロロホルム及びメタノール（２０：１）を溶出溶媒に用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色泡状の標題化合物（３２１ｍｇ，８７％）を得た。

25 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.01 and 1.14 (s each, 9H), 2.34–2.72 (m, 2H), 3.84–4.12 (m, 9H), 4.42–4.80 (m, 2H), 6.48–6.73 (m, 5H)

#### 実施例 26

(2S)-2-(フェニルアミノ)-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン

上記実施例(25)で得られた(2S)-2-[(2-アミノフェニル)アミノ]-1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-1-オン(100mg, 0.25mmol)のジオキサン溶液(2ml)へ四フッ化ホウ酸(1.5ml)、亜硝酸ナトリウム水溶液(20mg/0.2ml, 0.29mmol)を0℃にて加え、同温で30分間攪拌した。反応溶液へ酸化銅(I)(75mg, 0.52mmol)を加え、混合物を30分間攪拌した後、ジオキサン(2ml)及び水(10ml)を加え、減圧下濃縮した。残さをクロロホルム(5ml)で2回抽出し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。残さをヘキサン及び酢酸エチル(2:1)を展開溶媒に用いたシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し、緑色油状の標題化合物(68.0mg, 70%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.20 and 1.26 (s each, 9H), 2.53-2.69 (m, 2H), 3.35-4.06 (m, 9H), 4.44-4.82 (m, 2H), 5.80 (d, 1H, J=7.0Hz), 6.24, 6.36, 6.44 and 6.55 (s each, 2H), 7.19-7.42 (m, 2H), 7.77-8.03 (m, 2H)

## 実施例27

1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-メチル-2-(フェノキシ)ブタン-1-オン

参考例(16)で得られた1-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-メチル-2-ブロモブタン-1-オン(54mg, 0.152mmol)のDMF溶液(2ml)にフェノール(50μl, 0.569mmol)及び水素化ナトリウム(60% in mineral oil, 10mg)を加え、80℃で10時間攪拌した後、室温に冷却した。反応溶液を酢酸エチル及びヘキサン(1:1, 50ml)で希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液(30ml)及び1N塩酸(30ml)で洗浄後、無水硫

酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残さを酢酸エチル及びヘキサン（１：１）を展開溶媒に用いた分取用薄層クロマトグラフィーに供し、標題化合物（３０．７ｍｇ，５５％）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR（３００MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ ppm：０．９７－１．２０（m，  
5 6H），２．１５－２．３８（m，１H），２．５３－２．８８（m，２H），  
３．４１－３．９２（m，７H），３．９８－４．１７（m，１H），４．４５－  
５．０１（m，３H），６．４９－６．６１（m，２H），６．８６－７．０１  
（m，３H），７．１８－７．２９（m，２H）

実施例２７と同様の方法により、下記実施例２８の化合物を得た。

10 実施例２８

１－（６，７－ジメトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－  
２－イル）－３－メチル－２－（フェニルチオ）ブタン－１－オン

<sup>1</sup>H NMR（３００MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ ppm：０．７９－１．  
09（m，６H），１．８９－２．０８（m，１H），２．４８－２．６５（m，  
15 2H），３．１７－３．３４（m，１H），３．４２－３．７８（m，８H），  
４．０３－４．６２（m，２H），６．５８，６．６３ and ６．７０（s e  
a c h，２H），７．１２－７．４０（m，５H）

20 以下に本発明の化合物の製剤例を示すが、本発明の化合物の製剤は本製剤例  
に限定されるものではない。

製剤例１

実施例化合物（４）１０部、重質酸化マグネシウム１５部及び乳糖７５部を  
均一に混合して、５００μm以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤  
25 をカプセル容器に入れカプセル剤とした。

製剤例２

実施例化合物（４）４５部、澱粉１５部、乳糖１６部、結晶性セルロース２  
１部、ポリビニルアルコール３部及び蒸留水３０部を均一に混合した後、破碎  
造粒して乾燥し、次いで篩別して直径３５５～１４００μmの大きさの顆粒剤

とした。

#### 製剤例 3

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 9 6 部に対してステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し直径 1 0 mm の錠剤を作製した。

#### 5 製剤例 4

製剤例 2 と同様の方法で得られた顆粒剤 9 0 部に対して結晶性セルロース 1 0 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

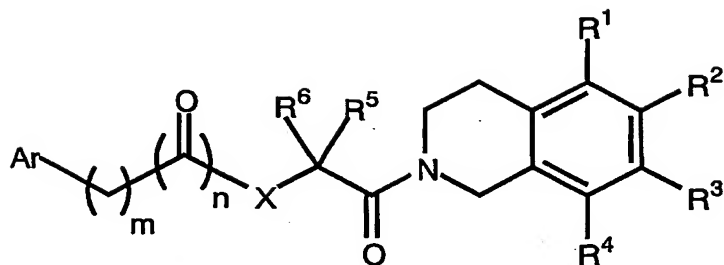
10

### 産業上の利用可能性

上記一般式 [ I ] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩は、オレキシン受容体拮抗作用、特にオレキシン受容体の 2 種のサブタイプの 1 つである  $OX_2$  受容体に対して拮抗作用を有しているため、例えば、過食症、拒食症等の食欲異常、肥満、糖尿病、味覚異常、不眠症、ナルコレプシー等の睡眠異常、不安症、精神分裂病、躁鬱病、精神錯乱、痴呆、重度の知恵遅れ、運動障害、痛み、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、狭心症、心筋梗塞、性的不能等の各種疾患の治療及び予防の医薬の有効成分として有用である。

# 請求の範囲

## (1) 一般式 (I)



[I]

- 〔式中、 $R^1$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示し； $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示し； $R^5$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよいアルキル基を示すか、或いは、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し； $R^6$ は水素原子又は低級アルキル基を示し；XはO、S又はNHを示し；mは0乃至3の整数を示し；nは0又は1の整数を示し；Arは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、単環性及び双環性のアリール基又はヘテロアリール基を示す〕で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

(2)  $R^1$ 及び $R^4$ が水素原子であり； $R^2$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立して低級アルコキシ基であり； $R^5$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい

アルキル基であるか、或いは、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基であり； $R^6$ は水素原子であり；XはO、S又はNHであり；mは0乃至3の整数であり；nは0又は1の整数であり、Arは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、フェニル基若しくはナフチル基、又はフリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピリミジニル基、キノリル基、キノキサリニル基、イソキノリル基、ピラジニル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基若しくはベンズイミダゾリル基である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(3)  $R^1$ 及び $R^4$ が水素原子であり； $R^2$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立して低級アルコキシ基であり； $R^5$ は低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよいアルキル基であるか、或いは、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基であり； $R^6$ は水素原子であり；XはO、S又はNHであり；mは0又は1の整数であり；nは0又は1の整数であり、Arは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、フェニル基又はフリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、キノリル基、キノキサリニル基、イソキノリル基若しくはピラジニル基である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(4) XがNHである請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(5) XがSである請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(6) XがOである請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。



- (7) Arが低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、シアノ基及びメチレンジオキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、フェニル基又はフリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジニル基、キノリル基若しくはピロリル基である請求項2記載の化合物。
- (8) R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がメトキシ基である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (9) mが0であり、nが1である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (10) (10) mが1であり、nが0である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (11) R<sup>5</sup>がベンジル基である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 15 (12) R<sup>5</sup>がtert-ブチル基である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (13) 請求項1乃至12に記載のいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩を少なくとも1又は2以上を有効成分として含む医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03736

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07D217/06, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12, A61K31/472, 31/4725, 31/506, A61P43/00, 3/04, 25/20 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D217/06, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12, A61K31/472, 31/4725, 31/506, A61P43/00, 3/04, 25/20 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), BEILSTEIN (STN), CHEMCATS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Database CHEMCATS on STN, ComGenex Product List, ComGenex International, Inc., 16 September 1999,	1-4, 7-9, 11
Y	AN 2000:857035, AN 2000:857033, AN 2000:857032,	13
A	AN 2000:857031, AN 2000:857030, AN 2000:857029, AN 2000:857027, AN 2000:857024, AN 2000:857022, AN 2000:857021, AN 2000:857019, AN 2000:857018, AN 2000:857017, AN 2000:857016, AN 2000:857015	5, 6, 10, 12
Y	WO 99/23078 A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 14 May, 1999 (14.05.99), Full text & EP 1027338 A3	13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 August, 2001 (16.08.01)		Date of mailing of the international search report 28 August, 2001 (28.08.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/03736

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D217/06, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12,  
A61K31/472, 31/4725, 31/506, A61P43/00, 3/04, 25/20

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D217/06, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12,  
A61K31/472, 31/4725, 31/506, A61P43/00, 3/04, 25/20

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992  
日本国公開実用新案公報 1971-1992  
日本国登録実用新案公報 1994-1996  
日本国実用新案登録公報 1996-2001

## 国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), BEILSTEIN (STN)  
CHEMCATS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Database CHEMCATS on STN, ComGenex Product List, ComGenex International, Inc., 16 September 1999,	1-4, 7-9, 11
Y	AN 2000:857035, AN 2000:857033, AN 2000:857032, AN 2000:857031, AN 2000:857030, AN 2000:857029,	13
A	AN 2000:857027, AN 2000:857024, AN 2000:857022, AN 2000:857021, AN 2000:857019, AN 2000:857018, AN 2000:857017, AN 2000:857016, AN 2000:857015	5, 6, 10, 12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.08.01

国際調査報告の発送日

28.08.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 99/23078 A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 14. 5月. 1999 (14. 05. 99) 全文 & EP 1027338 A3	13

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 288 202 A1

(12)

## EUROPEAN PATENT APPLICATION

published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:

05.03.2003 Bulletin 2003/10

(21) Application number: 01926061.1

(22) Date of filing: 27.04.2001

(51) Int Cl.7: C07D 217/06, C07D 401/12,  
C07D 405/12, C07D 409/12,  
C07D 417/12, A61K 31/472,  
A61K 31/4725, A61K 31/506,  
A61P 43/00, A61P 3/04,  
A61P 25/20

(86) International application number:

PCT/JP01/03736

(87) International publication number:

WO 01/085693 (15.11.2001 Gazette 2001/46)

(84) Designated Contracting States:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE TR

Designated Extension States:

AL LT LV MK RO SI

(30) Priority: 11.05.2000 JP 2000137923

(71) Applicant: BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Chuo-ku, Tokyo 103-8416 (JP)

(72) Inventors:

- YAMADA, Koji, Banyu Pharmaceut. Co., Ltd.  
ISunto-gun, Shizuoka 411-8731 (JP)

- HIROSE, Masaaki,

Banyu Pharmaceutical Co., Ltd  
ISunto-gun, Shizuoka 411-8731 (JP)

- IWAASA, Hisashi,

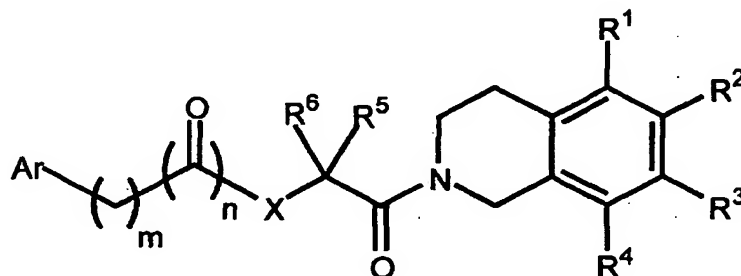
Banyu Pharmaceutical Co., Ltd  
ISunto-gun, Shizuoka 411-8731 (JP)

(74) Representative: Casalunga, Axel et al

BUREAU D.A. CASALONGA - JOSSE  
Paul-Heyse-Strasse 33  
80336 München (DE)

(54) N-ACYLTETRAHYDROISOQUINOLINE DERIVATIVES

(57) This invention relates to novel compounds represented by the general formula [I]



[I]

(wherein, R<sup>1</sup> and R<sup>4</sup> are the same or different, and represent hydrogen atoms, lower alkyl groups or the like; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are the same or different, and represent lower alkoxy groups or lower alkyl groups; R<sup>5</sup> represents a lower alkyl group or an aralkyl group optionally having substituent(s); R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; X represents O, S or NH; m represents an integer of 0 to 3; n represents an integer of 0 or 1; and Ar represents a phenyl

**EP 1 288 202 A1**

group or heteroaryl group optionally having substituent(s)).

The compounds of the invention have an antagonistic action on orexin receptors, and are useful for treatment of appetite abnormality, obesity, sleeping disorder or the like.

## Description

## Technical Field

[0001] This invention relates to novel tetrahydroisoquinoline derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof useful as orexin receptor antagonists in the pharmaceutical field, and their use.

## Background Art

[0002] Two novel neuropeptides in the brain, orexin-A and orexin-B were found lately as intrinsic ligands (Japanese Laid-open Patent Publication No. 10-229887; Cell, Vol. 92, 573-585, 1998) of G-protein coupled receptors, that is, orexin receptors mainly existing in the brain (WO 96/34877, Japanese Laid-open Patent Publication Nos. 10-327888, 10-327889 and 11-178588, etc.), and their biological functions draw attention.

[0003] It is also known that there are two subtypes in orexin receptors, namely, OX<sub>1</sub> receptor (OX1R) as type-1 subtype and OX<sub>2</sub> receptor (OX2R) as type-2 subtype.

[0004] At first, it is presumed for the reasons of the following (1) to (3) that orexins have something to do with control of feeding behavior. Namely, (1) the mRNA of prepro-orexin as the common precursor of orexin A and orexin B, and orexin immune reaction localize in the lateral hypothalamic region known as the feeding center from long ago (Handbook of the Hypothalamus, Vol. 2; Physiology of the Hypothalamus, 557-620, 1980), (2) in rats fasted for 48 hours, the amount of prepro-orexin mRNA in the hypothalamus increases about 2.5 times compared with that under no fast, and (3) when a catheter is made to indwell in the lateral ventricle of a rat and orexin A or orexin B is administered, the amount of the food intake increases.

[0005] From experiments made using various animals, it is presumed that orexins participate not only in feeding behavior but also in various physiological actions such as emotional behavior, metabolism control, blood pressure control, hormone secretion control, body temperature control, sleep and awakening, secretion of stomach acids, control of the pain sensation (Idenshi Igaku, Vol.2, No.4, 618-620, 1998; Journal of Neuroscience, Vol.18, No.19, 7362-7971, 1998; Journal of Neuroscience, Vol.18, No.23, 9996-10015, 1998; Journal of Neuroscience, Vol.18, No.23, 9996-10015, 1998; Journal of Neuroscience, Vol.19, No.3, 1072-1087, 1999; Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol.254, No.3, 623-627, 1999; Journal of Neuroscience, Vol.19, No.8, 3171-3182, 1999).

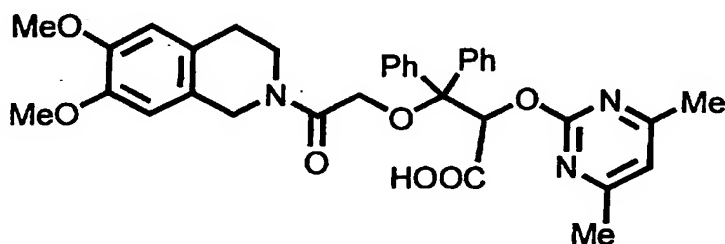
[0006] Lately, it was reported, based on experiments using dogs genetically falling in narcolepsy (Cell, Vol.98, 365-376, 1999) and experiments using mice lacking orexin (Cell, Vol.98, 437-451, 1999), that OX<sub>2</sub> receptor, one of the two subtypes of orexin receptors, participates in narcolepsy.

[0007] Further, there is a report that in 7 patients among 9 patients of human narcolepsy, orexins in the cerebrospinal fluid, detectable in healthy individual, are lowered up to less than the detection limit (Lancet, Vol.355, 39-40, 2000), which suggests that also in humans, orexins have something to do with narcolepsy.

[0008] These various physiological actions in which orexins are presumed to participate are thought to be expressed via one or both of OX<sub>1</sub> receptor and OX<sub>2</sub> receptor as the two subtypes of orexin receptors.

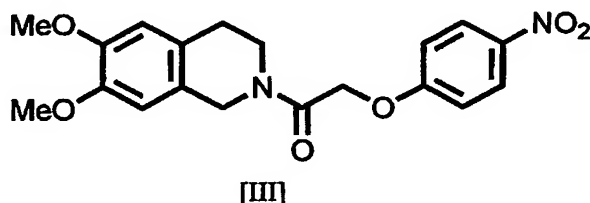
[0009] As to compounds showing an antagonistic action on one or both of the two subtypes (OX<sub>1</sub> receptor and OX<sub>2</sub> receptor) of orexin receptors, one report has so far been made (WO 99/09024), but compounds disclosed in WO 99/09024 have phenylurea structure utterly different from tetrahydroisoquinoline structure which the compounds of the present invention have, and, moreover, in the WO, only antagonistic action on the OX<sub>1</sub> receptor (HFGAN72 receptor) is shown, and antagonistic action on the OX<sub>2</sub> receptor is not shown at all.

[0010] As compounds analogous in structure to the compounds of the invention, compounds represented by the following structural formula [II]



[III]

are disclosed in WO 99/23078 (hereinafter abbreviated as Document A). The compounds represented by the structural formula [II] in Document A have a tetrahydroisoquinoline ring bearing methoxy groups at the 6- and 7-positions as in the compounds of the invention, but do not have a branch at the  $\alpha$ -position of the carbonyl group at the 2-position, and, in addition, are clearly different from the compounds of the invention in the side chain structure. Moreover, the compounds disclosed in Document A are described as endothelin antagonists, and in action, Document A has nothing to do with the present invention. Further, compounds represented by the following structural formula [III]



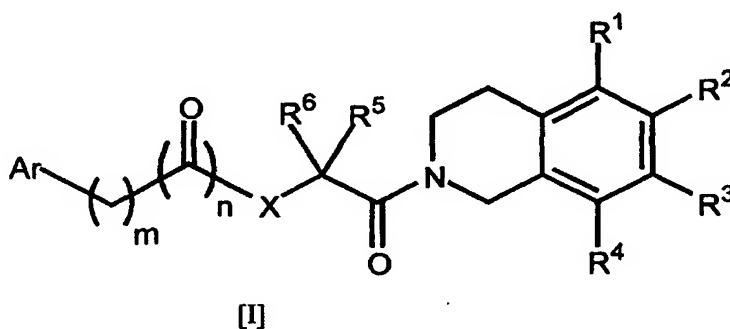
are disclosed in Japanese Laid-open Patent Publication (Tokuhyo-hei) No. 6-506440 (hereinafter abbreviated as Document B) as intermediates of the invention compounds described in Document B. The compounds represented by the structural formula [III] in Document B have a tetrahydroisoquinoline ring bearing methoxy groups at the 6- and 7-positions, but do not have a branch at the  $\alpha$ -position of the carbonyl group at the 2-position, as in the compounds described in Document A, and are clearly different from the compounds of the present invention.

#### Disclosure of Invention

[0011] For elucidation of functions of orexins and orexin receptors presumed to participate in various physiological actions such as, for example, ingestion behavior, control of emotional behavior, metabolism control, blood pressure control, hormone secretion control, body temperature control, sleep and awakening, secretion of stomach acids, and control of the sense of pain, compounds showing an antagonistic action on one or both of the two subtypes (OX<sub>1</sub> receptor and OX<sub>2</sub> receptor) of orexin receptors are important. This invention aims to provide compounds which show a selective antagonistic action on a subtype (OX<sub>2</sub> receptor) and are effective for elucidation of physiological actions of orexin receptors and improvement of pathologic states with which orexin receptors are involved.

[0012] The present inventors intensely studied for solving the above problems, and as a result, they found that novel tetrahydroisoquinoline derivatives represented by the following general formula [I] and their salts have a selective antagonistic action on the OX<sub>2</sub> receptor, one of orexin receptor subtypes, and completed the invention.

[0013] Namely, the invention relates to a compound represented by the general formula (I)



(wherein, R<sup>1</sup> and R<sup>4</sup>, each independently, represent hydrogen atoms, lower alkoxy groups or lower alkyl groups; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup>, each independently, represent lower alkoxy groups or lower alkyl groups; R<sup>5</sup> represents an aralkyl group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkyl group(s), lower alkoxy group(s), halogen atom(s), halogenated lower alkyl group(s), hydroxyl group(s), carboxyl group(s), lower alkoxycarbonyl group(s), nitro group(s), amino group(s), lower alkylamino group(s), cyano group(s) and methylenedioxy group(s), or represents a lower alkyl group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkoxy group(s), hydroxyl



group(s) and halogen atom(s); R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; X represents O, S or NH; m represents an integer of 0 to 3; n represents an integer of 0 or 1; Ar represents a monocyclic or bicyclic aryl or heteroaryl group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkyl group(s), lower alkoxy group(s), halogen atom(s), halogenated lower alkyl group(s), hydroxyl group(s), carboxyl group(s), lower alkoxy carbonyl group(s), nitro group(s), amino group(s), lower alkylamino group(s), cyano group(s) and methylenedioxy group(s)), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and its use.

Detailed description is made below on the general formula [I].

**[0014]** First, description is made on terms in the present specification.

**[0015]** In the specification, "lower alkyl group" represents a straight-chain or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, and includes, for example, a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, a butyl group, an isobutyl group, a sec-butyl group, a tert-butyl group, a pentyl group, an isoamyl group, a neopentyl group, a 1,1-dimethylpropyl group, a 1-methylbutyl group, a 2-methylbutyl group, a 1,2-dimethylpropyl group, a hexyl group, a 1-methylpentyl group, a 2-methylpentyl group, a 3-methylpentyl group, a 1,1-dimethylbutyl group, a 1,2-dimethylbutyl group, a 2,2-dimethylbutyl group, a 1,3-dimethylbutyl group, a 2,3-dimethylbutyl group, a 3,3-dimethylbutyl group, a 1-ethylbutyl group, a 2-ethylbutyl group, 1,2,2-trimethylpropyl group, 1-ethyl-2-methylpropyl group, etc.

**[0016]** "Lower alkoxy group" represents a straight-chain or branched alkoxy group having 1 to 6 carbon atoms, and includes, for example, a methoxy group, an ethoxy group, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy group, an isobutoxy group, a sec-butoxy group, a tert-butoxy group, a pentyloxy group, an isoamylloxy group, a 1,1-dimethylpropoxy group, a neopentylloxy group, a 2-methylbutoxy group, a 1,2-dimethylpropoxy group, a 1-ethylpropoxy group, a hexyloxy group, etc.

**[0017]** "Halogen atom" represents a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom.

**[0018]** "Halogenated lower alkyl group" represents a straight-chain or branched halogenated alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, and includes, for example, a fluoromethyl group, a bromomethyl group, a difluoromethyl group, a dichloromethyl group, a trifluoromethyl group, a trichloromethyl group, a chlorodifluoromethyl group, a 2,2,2-trifluoroethyl group, a pentafluoroethyl group, etc.

**[0019]** "Lower alkoxy carbonyl group" represents a straight-chain or branched alkoxy carbonyl group having 1 to 6 carbon atoms, and includes, for example, a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl group, an n-propoxycarbonyl group, an isopropoxycarbonyl group, a n-butoxycarbonyl group, an isobutoxycarbonyl group, a sec-butoxycarbonyl group, a tert-butoxycarbonyl group, a n-pentoxycarbonyl group, an isopentoxycarbonyl group, etc.

**[0020]** "Lower alkylamino group" represents a straight-chain or branched alkylamino group having 1 to 6 carbon atoms, and includes, for example, a methylamino group, an ethylamino group, a dimethylamino group, a diethylamino group, a propylamino group, a tert-butylamino group, a pentylamino group, a 1,1-dimethylbutylamino group, etc.

**[0021]** "Aralkyl group" includes, for example, a benzyl group, a 1-phenylethyl group, a 3-phenylpropyl group, a 2-phenylpropyl group, a 1-phenylpropyl group, a 1-methyl-2-phenylethyl group, a 4-phenylbutyl group, a 3-phenylbutyl group, a 2-phenylbutyl group, a 1-phenylbutyl group, a 2-methyl-3-phenylpropyl group, a 2-methyl-2-phenylpropyl group, a 2-methyl-1-phenylpropyl group, a 1-methyl-3-phenylpropyl group, a 1-methyl-2-phenylpropyl group, a 1-methyl-1-phenylpropyl group, a 1-ethyl-2-phenylethyl group, a 1,1-dimethyl-2-phenylethyl group, a 5-phenylpentyl group, a 4-phenylpentyl group, a 3-phenylpentyl group, a 2-phenylpentyl group, a 1-phenylpentyl group, a 3-methyl-4-phenylbutyl group, a 3-methyl-3-phenylbutyl group, a 3-methyl-2-phenylbutyl group, a 3-methyl-1-phenylbutyl group, a 6-phenylhexyl group, a 5-phenylhexyl group, a 4-phenylhexyl group, a 3-phenylhexyl group, a 2-phenylhexyl group, a 1-phenylhexyl group, a 4-methyl-5-phenylpentyl group, a 4-methyl-4-phenylpentyl group, a 4-methyl-3-phenylpentyl group, a 4-methyl-2-phenylpentyl group, a 4-methyl-1-phenylpentyl group, etc.

**[0022]** Further detailed description is made on the general formula [I].

R<sup>1</sup> and R<sup>4</sup>, each independently, represent hydrogen atoms, lower alkoxy groups or lower alkyl groups. Among them, R<sup>1</sup> and R<sup>4</sup> are preferably hydrogen atoms. R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup>, each independently, represent lower alkoxy groups or lower alkyl groups. Among them, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are preferably lower alkoxy groups, more preferably a methoxy group.

R<sup>5</sup> represents an aralkyl group or lower alkyl group optionally having substituent(s).

**[0023]** "An aralkyl group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkyl group(s), lower alkoxy group(s), halogen atom(s), halogenated lower alkyl group(s), hydroxyl group(s), carboxyl group(s), lower alkoxy carbonyl group(s), nitro group(s), amino group(s), lower alkylamino group(s), cyano group(s) and methylenedioxy group(s)" represented by R<sup>5</sup> means the above-mentioned aralkyl group having no substituent or the above-mentioned aralkyl group having substituent(s) at substitutable position(s). The substituent(s) can be the same or different, one or two or more, preferably one or two selected from the group consisting of lower alkyl groups, lower alkoxy groups,

halogen atoms, halogenated lower alkyl groups, a hydroxyl group, a carboxyl group, lower alkoxy carbonyl groups, a nitro group, an amino group, lower alkylamino groups, a cyano group and a methylenedioxy group.

**[0024]** "A lower alkyl group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkoxy group(s), hydroxyl group(s) and halogen atom(s)" represented by R<sup>5</sup> means the above-mentioned alkyl group having no substituent or the above-mentioned alkyl group having substituent(s) at substitutable position(s). The substituent(s) can be the same or different, one or two or more, preferably one or two selected from the group consisting of lower alkoxy groups, a hydroxyl group and halogen atoms.

**[0025]** Among them, R<sup>5</sup> is preferably an aralkyl group having no substituent or an alkyl group having no substituent, more preferably a benzyl group or a tert-butyl group.

R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkyl group, and preferred among them is a hydrogen atom.

X represents O, S or NH, and preferred among them is NH.

m represents an integer of 0 to 3, and n represents an integer of 0 or 1.

**[0026]** Among them, it is preferred that m and n are 0 or 1, and it is more preferred that m is 0 and n is 1, or m is 1 and n is 0.

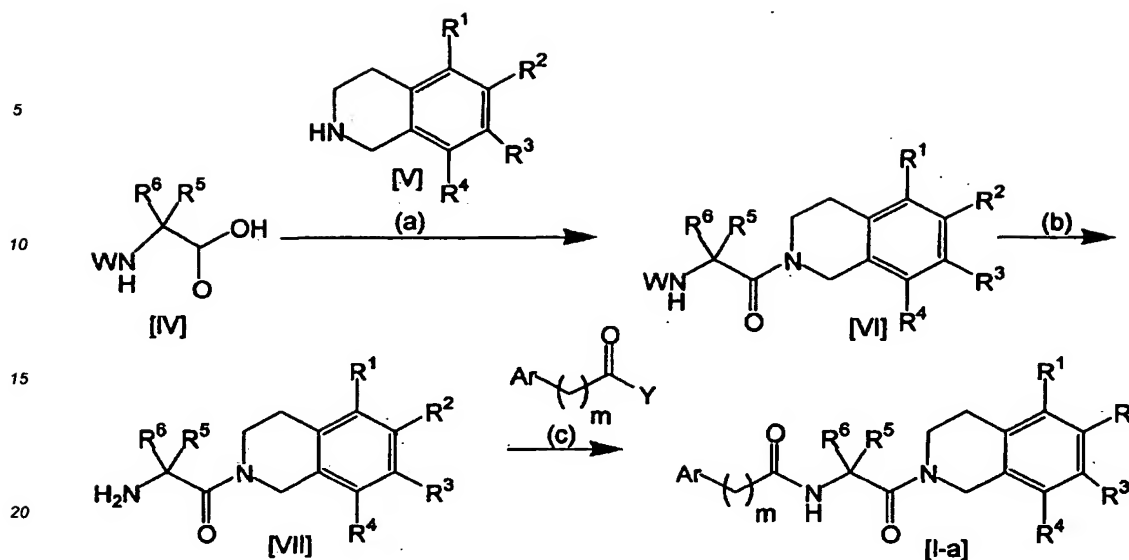
**[0027]** "A monocyclic or bicyclic aryl or heteroaryl group" represented by Ar represents an aryl group such as a phenyl group or a naphthyl group, or represents an aromatic monocyclic heterocyclic group such as a furyl group, a thienyl group, a pyrrolyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, a thiazolyl group, an isothiazolyl group, an imidazolyl group, a pyrazolyl group, a pyridinyl group, a pyridazinyl group, a pyrimidinyl group or a pyrazinyl, or represents an aromatic condensed heterocyclic group such as a benzofuranyl group, an isobenzofuranyl group, a benzo[b]thienyl group, an indolyl group, an isoindolyl group, a 1H-indazolyl group, a benzimidazolyl group, a benzoxazolyl group, a 1,2-benzisoxazolyl group, a benzothiazolyl group, a 1,2-benzisothiazolyl group, a quinolyl group, an isoquinolyl group, a quinazolinyl group or a quinoxalinyl group. Preferred among them is a phenyl group, a naphthyl group, a furyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, an isothiazolyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, a pyridinyl group, a pyrazolyl group, a pyrrolyl group, a pyrimidinyl group, a quinolyl group, a quinoxalinyl group, an isoquinolyl group, a pyrazinyl group, an indolyl group, a benzothiazolyl group or a benzimidazolyl group; further preferred among them is a phenyl group, a furyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, an isothiazolyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, a pyridinyl group, a pyrazolyl group, a pyrrolyl group, a quinolyl group, a quinazolinyl group, an isoquinolyl group or a pyrazinyl group; and particularly preferred among them is a phenyl group, a furyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, a pyridinyl group, a quinolyl group or a pyrrolyl group.

**[0028]** "A monocyclic or bicyclic aryl or heteroaryl group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkyl group(s), lower alkoxy group(s), halogen atom(s), halogenated lower alkyl group(s), hydroxyl group(s), carboxyl group(s), lower alkoxy carbonyl group(s), nitro group(s), amino group(s), lower alkylamino group(s), cyano group(s) and methylenedioxy group(s)" represented by Ar means the above-mentioned aryl or heteroaryl group having no substituent, or the above-mentioned aryl or heteroaryl group having substituent(s) at substitutable position(s). The substituent(s) can be the same or different, one or two or more, preferably one or two selected from the group consisting of lower alkyl groups, lower alkoxy groups, halogen atoms, halogenated lower alkyl groups, a hydroxyl group, a carboxyl group, lower alkoxy carbonyl groups, a nitro group, an amino group, lower alkylamino groups, a cyano group and a methylenedioxy group.

**[0029]** The compounds of the invention can be present in the forms of pharmaceutically acceptable salts, and such salts can be prepared according to conventional processes, using the compounds of the general formula [I]. As such salts, there can be mentioned acid addition salts, for example, hydrohalogenic acid salts such as hydrochlorides, hydrofluorides, hydrobromides and hydroiodides; inorganic acid salts such as nitrates, perchlorates, sulfates, phosphates and carbonates; lower alkyl sulfonates such as methanesulfonates, trifluoromethanesulfonates and ethanesulfonates; aryl sulfonates such as benzenesulfonates and p-toluenesulfonates; organic acid salts such as fumarates, succinates, citrates, tartrates, oxalates and maleates; amino acid salts such as glutamates and aspartates. The compounds of the invention can exist as any hydrates or solvates of free compounds or their salts.

**[0030]** The compounds of the invention represented by the general formula [I] can sometimes exist as optical isomers due to asymmetric carbon atom(s), depending on the substituent(s) of R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup>. It goes without saying that all these optical isomers are included in the compounds of the invention. It also goes without saying that any mixtures of these optical isomers or any mixtures of these racemates are included in the invention.

**[0031]** A compound [I-a] of the invention can be synthesized, for example, according to the following process.



(wherein,  $R^1$  to  $R^6$ , Ar and m are as defined above, W represents a protective group for an amino group, and Y represents a halogen atom or a hydroxyl group)

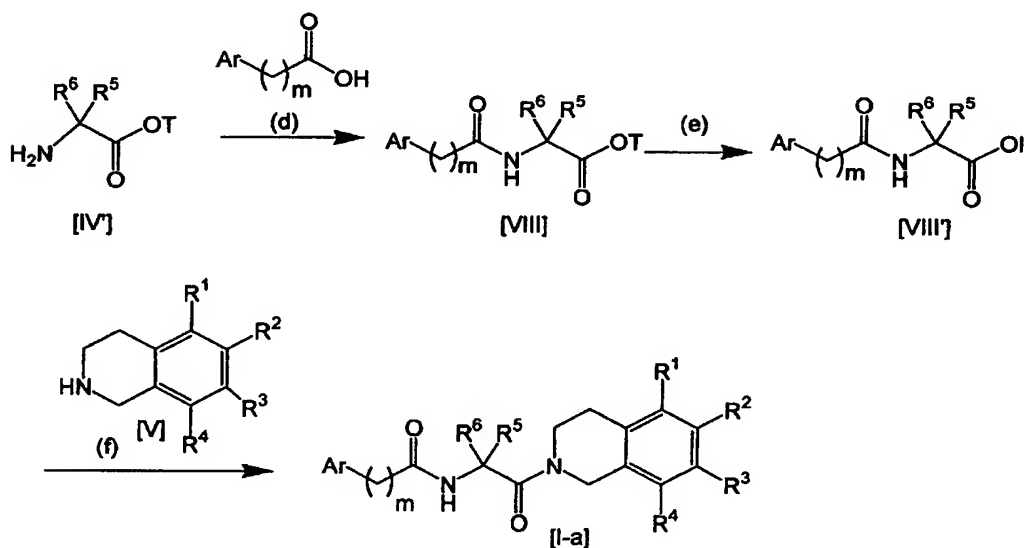
**[0032]** An  $\alpha$ -amino acid derivative [IV] having a protective group W on the amino group can be synthesized from a known  $\alpha$ -amino acid or an  $\alpha$ -amino acid obtainable based on a known process. As the protective group W of the amino group of the compound represented by [IV], any one can be used, without being particularly limited, so long as it acts as a protective group in the step (a) of the above formulae and can readily be removed according to the step (b). Such protective groups can appropriately be selected by one skilled in the art, for example according to the method described in T.W. Green and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 1991, and include, for example Boc group (tert-butoxycarbonyl group), Fmoc group (fluorenylmethoxycarbonyl group), Bn group (benzyl group), Z group (benzyloxycarbonyl group), Alloc group (allyloxycarbonyl group), etc. Introduction of Boc group can, for example, be carried out by making  $Boc_2O$  acting in the presence of a base such as triethylamine, and introduction of Z group can, for example, be carried out by making benzyl chloroformate acting in the presence of a base such as sodium hydroxide. The step (a) is a dehydration condensation reaction between a compound [IV] having a carboxyl group and a tetrahydroisoquinoline compound [V]. In the reaction, the compound [V] is used preferably in an amount of 0.8 to 1.2 equivalents per 1 equivalent of the compound [IV]. The dehydration condensation reaction can be carried out by a conventional amide formation reaction, for example according to the processes described in "Pepuchido Gosei no Kiso to Jikken" (Foundations and Experiments of Peptide Syntheses) (Nobuo IZUMIYA et al., Maruzen, 1983), etc. Namely, the reaction can be carried out using a well-known condensing agent, or by an active ester method, a mixed acid anhydride method, an acid chloride method, a carbodiimide method or the like utilizable by one skilled in the art. More specifically, as such amide forming reagents, there can, for example, be used dicyclohexylcarbodiimide, 1-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline, 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinylethyl)carbodiimide, N,N-carbonyldiimidazole, diphenylphosphoric acid azide, 2-chloro-1,3-dimethyl-2-imidazolium chloride, bromotripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (PyBrop), diethyl cyanophosphate, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, etc. The amide forming reagent is usually used in an amount of 1 to 5 equivalents, preferably 1 to 2 equivalents per 1 equivalent of the compound [IV].

**[0033]** The amide bond forming reaction can also be carried out by condensing the compound [IV] with addition of a phenol such as, for example, 2,4,5-trichlorophenol, pentachlorophenol, pentafluorophenol, 2-nitrophenol or 4-nitrophenol, or an N-hydroxy derivative such as, for example, N-hydroxysuccinimide, 1-hydroxybenzotriazole, N-hydroxy-piperidine or N-hydroxy-5-norbornene-2,3-dicarbodiimide, and further with addition of dicyclohexylcarbodiimide, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride or the like, to convert the compound [IV] to an active ester, and then reacting the active ester with the compound [V]. The phenol or N-hydroxy derivative is used usually in an amount of 1 to 3 equivalents per 1 equivalent of the compound [IV]. Dicyclohexylcarbodiimide or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride or the like is used usually in an amount of 1 to 3 equivalents per 1 equivalent of the compound [IV]. The condensation reaction can, if necessary, be accelerated by adding an organic base, for example

a tertiary amine such as triethylamine, pyridine or N-methylpiperidine. Such a reaction accelerator is used usually in an amount of 1 to 3 equivalents per 1 equivalent of the compound [IV]. In addition to the above organic base, in the condensation reaction, it is usually possible to use a catalytic amount of 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 4-pyrrolidinopyrrolidine or the like. For making the reaction proceed efficiently, it is also possible to use a quaternary ammonium salt such as tetrabutylammonium chloride or benzyltriethylammonium chloride, or the like usually in an amount of 0.1 to 1 equivalent per 1 equivalent of the compound [IV]. There is no particular limitation about the reaction temperature and reaction time, but the reaction is carried out at a reaction temperature of the order of -20 to 50 °C, preferably 0 to 20 °C for a time of the order of 1 to 15 hours, preferably 1 to 5 hours. The thus obtained tetrahydroisoquinoline derivative [VI] can be isolated and purified, according to conventional methods, by known separation and purification means such as, for example, concentration, concentration under reduced pressure, crystallization, solvent extraction, reprecipitation, chromatography, etc. After the condensation, the protective group W is removed according to the step (b), and the reaction conditions of this step can appropriately be selected by one skilled in the art, depending on the kinds and properties of the protective groups used. As methods of removal of the protective groups, methods known per se or methods based on them can be used. For example, when Z group or the like is used as the protective group, it can readily be removed by hydrogenolyzing the compound [VI] using an appropriate catalytic hydrogenation catalyst, and when Boc group is used as the protective group, it can readily be removed by treating the compound [VI] with an acid such as hydrochloric acid or trifluoroacetic acid.

[0034] The step (c) is a step of condensing the amine compound, and a compound [I-a] of the invention can be obtained by the same condensation method as described in the above step (a). The thus obtained compound [I-a] of the invention can be isolated and purified, according to conventional methods, by known separation and purification means such as, for example, concentration, concentration under reduced pressure, crystallization, solvent extraction, reprecipitation, chromatography, etc. The reaction solvents used in the condensation reactions of the above step (a) and step (c) are not particularly limited so long as it does not badly influence the reaction, but inert solvents are preferred. As such solvents, there can, for example, be mentioned halogenated hydrocarbons such as dichloromethane and chloroform, ethers such as ether and tetrahydrofuran, amides such as dimethylformamide and dimethylacetamide, nitriles such as acetonitrile and propionitrile, and mixed solvents thereof.

[0035] A compound [I-a] of the invention can also be prepared, for example by the following process.

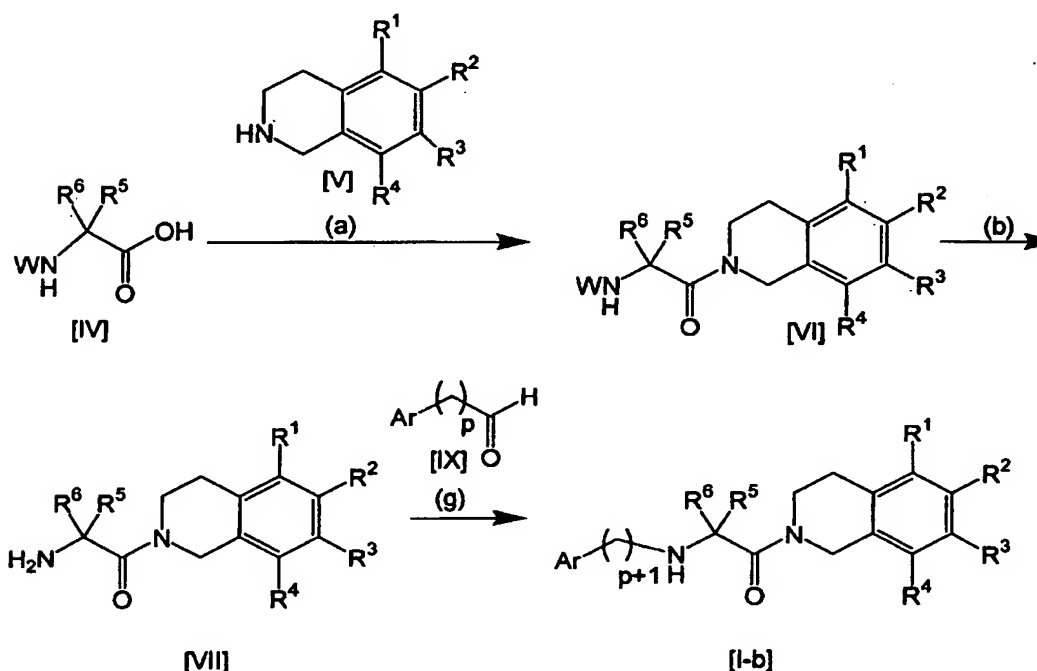


(wherein, T represents a protective group for a carboxyl group, and the other symbols have the same meanings as defined above)

[0036] The amino acid derivative [IV'] used in the step (d) can be synthesized according to a known method or a method based on it. As the protective group T for the carboxyl group shown in [IV'], any protective group can be used, without being particularly limited, so long as it acts as a protective group in the step (d) of the above formulae and can readily be removed according to the step (e). Such protective groups can appropriately be selected by one skilled in the art, for example according to the method described in the aforementioned Protective Groups in Organic Synthesis,

1991, and include, for example alkyl groups such as a methyl group, an ethyl group and a tert-butyl group, alkenyl groups such as an allyl group, aralkyl groups such as a benzyl group and a p-methoxybenzyl group, etc. The step (d) is an amide bond formation reaction, and can be carried out using the same method as in the above step (a) or a method based on it. After the amide bond formation reaction, the protective group T is removed according to the step (e). The step (f) is an amide bond formation reaction, and can be carried out by the same method as in the above step (a) or a method based on it. The thus obtained tetrahydroisoquinoline derivative [I-a] can be isolated and purified, according to conventional methods, by known separation and purification means such as, for example, concentration, concentration under reduced pressure, crystallization, solvent extraction, reprecipitation, chromatography, etc.

[0037] A compound [I-b] of the invention can, for example, be synthesized by the following process or the like.



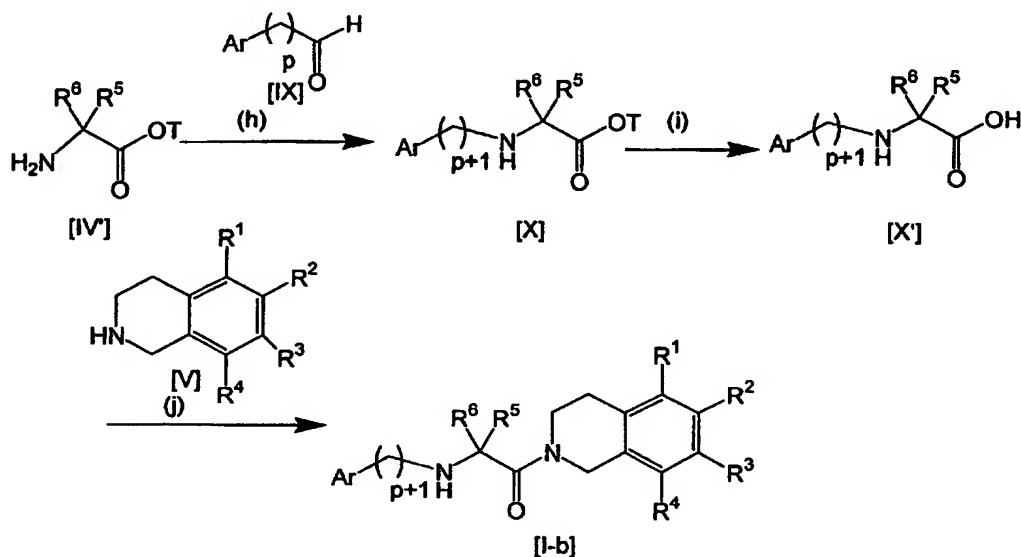
(wherein, p represents an integer of 0 to 2, and the other symbols have the same meanings as defined above)

[0038] In the step (g), a compound [VII] obtained in the above steps (a) and (b) is subjected to reductive alkylation using an aldehyde compound [IX] to prepare a compound [I-b], a compound of the invention. This reductive alkylation reaction can be carried out according to a known method, and is carried out by reacting the compound [VII] having an amino group with the aldehyde compound [IX], and treating the resulting imine, as such or after isolation, with a reducing agent. In the reaction, the aldehyde compound [IX] is used in an amount of usually 0.5 to 3 equivalents, preferably 0.8 to 1.2 equivalents per 1 equivalent of the compound [VII]. As the reducing agent used, there can, for example, be mentioned alkali metal borohydrides such as sodium borohydride, lithium borohydride and sodium triacetoxyborohydride. The reducing agent is used in an amount of usually 1 to 10 equivalents, preferably 1 to 4 equivalents per 1 equivalent of the compound [VII]. As a solvent used in the reaction, an organic solvent not badly influencing the reaction is used, and such organic solvent includes halogenated hydrocarbons such as dichloromethane and chloroform, ethers such as diethyl ether, tert-butyl methyl ether and tetrahydrofuran, amides such as dimethylformamide and dimethylacetamide, nitriles such as acetonitrile and propionitrile, alcohols such as methanol, ethanol and propanol, aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene and mixed solvents thereof. There is no particular limitation about the reaction temperature and reaction time, but the reaction is carried out at a reaction temperature of -60 to 50 °C, preferably -20 to 20 °C for 1 to 40 hours, preferably 1 to 10 hours. The thus obtained tetrahydroisoquinoline derivative

# EP 1 288 202 A1

[I-b] as a compound of the invention can be isolated and purified, according to conventional methods, by known separation and purification means such as, for example, concentration, concentration under reduced pressure, crystallization, solvent extraction, reprecipitation, chromatography, etc.

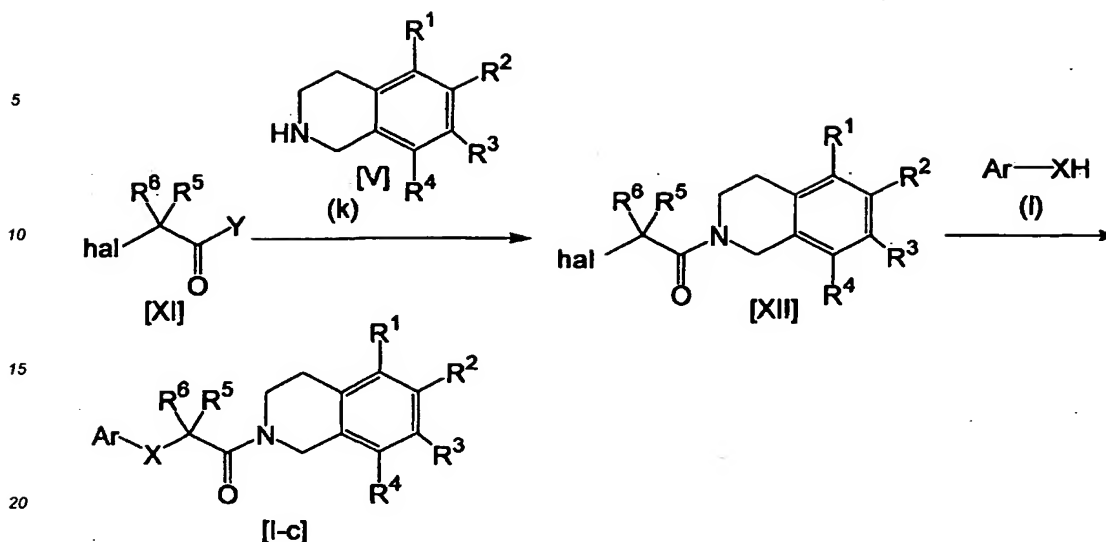
[0039] A compound [I-b] of the invention can also be prepared, for example by the following process.



(wherein, p represents an integer of 0 to 2, and the other symbols have the same meanings as defined above)

[0040] In the step (h), the compound [IV'] is condensed with an aldehyde compound [IX] by reductive alkylation reaction, then in the step (i), the protective group of the carboxyl group is removed, and further in the step (j), an amide bond formation reaction is carried out to prepare a compound [X]. These steps can be carried out according to the above-mentioned method or a method based on it. The thus obtained tetrahydroisoquinoline derivative [I-b] as a compound of the invention can be isolated and purified, according to conventional methods, by known separation and purification means such as, for example, concentration, concentration under reduced pressure, crystallization, solvent extraction, reprecipitation, chromatography, etc.

[0041] A compound [I-c] of the invention can be prepared by the following process.

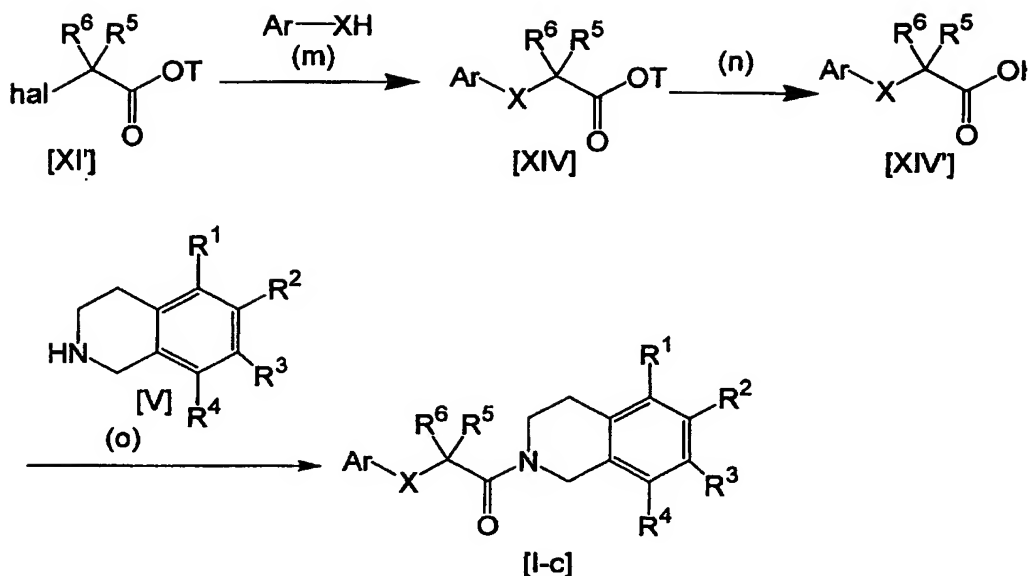


(wherein, hal represents a halogen atom, Y represents a halogen atom or a hydroxyl group, and the other symbols have the same meanings as defined above)

**[0042]** In the step (k), a tetrahydroisoquinoline derivative [V] is condensed with an  $\alpha$ -halocarboxylic acid derivative [XI] to prepare an amide derivative [XII]. This step can be carried out using the same process as in the aforementioned amide bond formation reaction or a process based on it, and a solvent to be used is not particularly limited so long as it does not badly influence the reaction, and solvents used in the aforementioned amide bond formation reaction can be used.

**[0043]** In the step (1), the obtained amide derivative [XII] is reacted with a compound  $Ar-XH$ , if necessary using a base, to prepare a compound [I-c], of the invention. As the base, sodium hydride, potassium hydride, sodium amide or the like is used, and the use amount of such a base is usually 1 to 10 equivalents, preferably 1 to 3 equivalents per 1 equivalent of the compound [XII]. A solvent to be used in the step (1) is not particularly limited so long as it does not badly influence the reaction, but is preferably an inert solvent, and the solvent used in the above step (k) can be used. There is no particular limitation about the reaction temperature and reaction time, but it is preferred that the reaction is carried out at a reaction temperature of around room temperature for 1 to 40 hours, preferably 1 to 10 hours. The thus obtained tetrahydroisoquinoline derivative [I-c] can be isolated and purified, according to conventional methods, by known separation and purification means such as, for example, concentration, concentration under reduced pressure, crystallization, solvent extraction, reprecipitation, chromatography, etc.

**[0044]** A compound [I-c] of the invention can also be prepared by the following process.

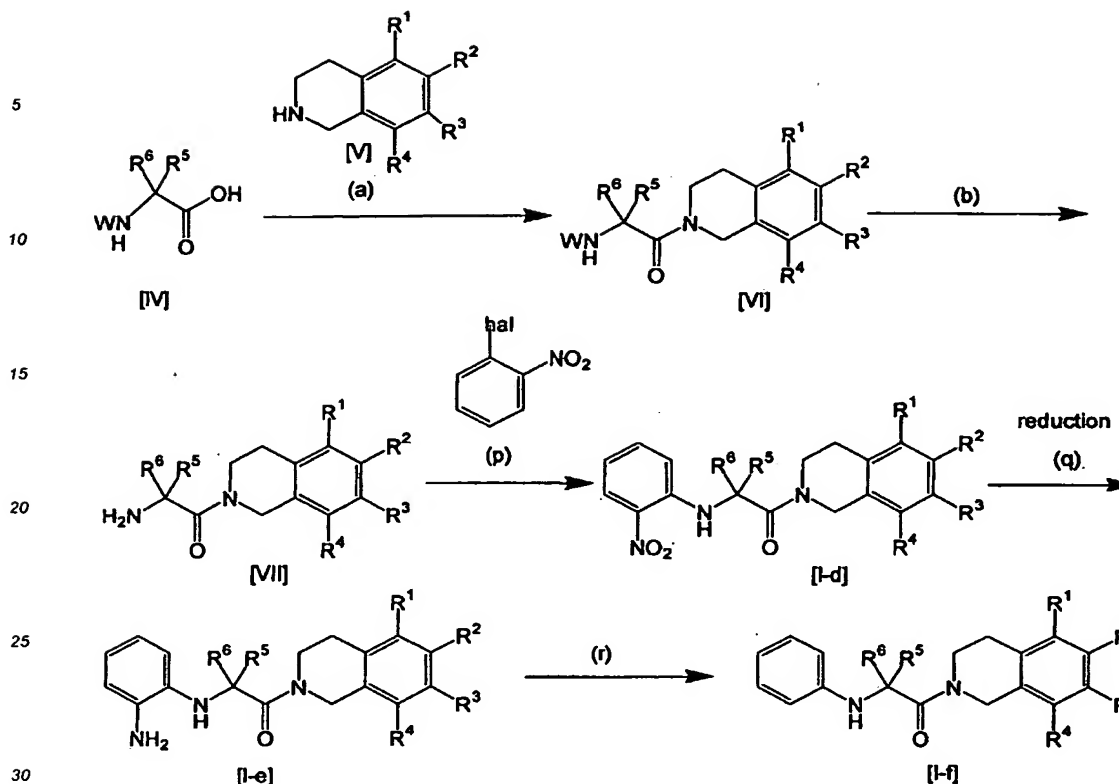


(wherein, each symbol has the same meaning as defined above)

**[0045]** In the step (m), an  $\alpha$ -halocarboxylic acid derivative [XI'] is reacted with a compound Ar-XH, then in the step (n), the protective group of the carboxyl group is removed, and further in the step (o), an amide bond formation reaction is carried out to synthesize a compound [I-c] of the invention. Each of these steps can be carried out by the aforementioned process or a process based on it. The thus obtained tetrahydroisoquinoline derivative [I-c], a compound of the invention, can be isolated and purified, according to conventional methods, by known separation and purification means such as, for example, concentration, concentration under reduced pressure, crystallization, solvent extraction, reprecipitation, chromatography, etc.

**[0046]** Further, compounds [I-d], [I-e] and [I-f], etc., compounds of the invention, included in the above [I-c] can also be prepared by the following process.





(wherein, each symbol has the same meaning as defined above)

**[0047]** In the step (p), the amine derivative [VII] obtained by the above steps (a) and (b) is reacted with an o-halogenobenzene in the presence of a base to carry out condensation reaction. It is preferred that  $hal$  is a fluorine atom. As the base to be used, there can, for example, be mentioned sodium hydroxide, potassium hydroxide, alkali metal salts such as potassium carbonate, sodium carbonate and sodium bicarbonate, amines such as pyridine, triethylamine and N,N-dimethylaniline, metal hydrides such as sodium hydride and potassium hydride, etc. Such a base is used in an amount of usually 1 to 10 equivalents, preferably 1 to 3 equivalents per 1 equivalent of the compound [VII]. A reaction solvent used in the step (p) is not particularly limited so long as it does not badly influence the reaction, but an inert solvent is preferred, and as the solvent, a solvent used in the step (c), etc. can be used. There is no particular limitation about the reaction temperature and reaction time, but the reaction is carried out at a reaction temperature of the order of room temperature to  $200^\circ C$ , preferably  $20$  to  $100^\circ C$  for a time of the order of 1 to 20 hours, preferably 1 to 5 hours. In the step (q), the nitrobenzene derivative [I-d] is reduced to give the aniline derivative [I-e]. The reduction reaction of the step (q) is carried out according to a reaction well known by one skilled in the art, for example by a method using a metal such as iron or tin, a method using a phosphine such as triphenylphosphine, or by catalytic hydrogenation reduction. The reducing agent is used in an amount of usually 1 to 50 equivalents, preferably 1 to 10 equivalents per 1 equivalent of the compound [I-d]. A reaction solvent used in the step (q) is not particularly limited so long as it does not badly influencing the reaction, and there can, for example, be used halogenated hydrocarbons such as dichloromethane and chloroform, ethers such as diethyl ether, tert-butyl methyl ether and tetrahydrofuran, amides such as dimethylformamide and dimethylacetamide, sulfoxides such as dimethyl sulfoxide, nitriles such as acetonitrile, alcohols such as methanol, ethanol and propanol, aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene, water and mixed solvents thereof. There is no particular limitation about the reaction temperature and reaction time, but the reaction is carried out at a reaction temperature of the order of  $-10$  to  $100^\circ C$ , preferably  $0$  to  $50^\circ C$  for a time of the order of 1 to 20 hours, preferably 1 to 5 hours. In the step (r), the resulting aniline derivative [I-e] is subjected to a deamination reaction via a diazonium cation according to a known method or a method based thereon to give the compound [I-f].

**[0048]** The compounds [I-d], [I-e] and [I-f], compounds of the invention, obtained in the above steps (p), (q) and (r)

can be isolated and purified, according to conventional methods, by known separation and purification means such as, for example, concentration, concentration under reduced pressure, crystallization, solvent extraction, reprecipitation, chromatography, etc.

**[0049]** In each of the above formulae, depending on substituent(s) which R<sup>5</sup> and Ar have, there arise cases where protection and removal of the protective group(s) get necessary. For example, when R<sup>5</sup> is an aralkyl group, as substituents requiring protection, a hydroxyl group, a carboxyl group, an amino group, a lower alkylamino group, etc., and when a hydroxyl group is used, as its protective groups, there can, for example, be used a lower alkyl group, a phenyl group, a benzyl group, a lower alkylcarbonyl group, a benzyloxycarbonyl group, a silyl group, etc. Protection and removal of the protective group on each substituent can be carried out according to methods described in the aforementioned T.W.Green and P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1991, etc.

**[0050]** It goes without saying that the reaction condition, reagents, etc. in the reaction of each step mentioned above can appropriately be changed. Further, the reaction of each step can be carried out in the presence of a solvent or in the absence of a solvent, depending on the property of the reaction and the kind of reagents. When a solvent is used, there is no particular limitation about the solvent so long as it does not badly influencing the reaction and dissolves the starting compound in some extent, and there can, for example, be used aliphatic hydrocarbons such as hexane and heptane, aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride and dichloroethane, esters such as ethyl acetate, ethyl formate and propyl acetate, ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, dioxane and tetrahydrofuran, alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol isopropanol, ketones such as acetone and methyl ethyl ketone, nitriles such as acetonitrile and propionitrile, amides such as dimethylformamide and dimethylacetamide, sulfoxides such as dimethyl sulfoxide, etc.

**[0051]** Next, an orexin receptor antagonistic action which the compounds of the invention represented by the general formula [I] show, and a test method for it are set forth below.

**[0052]** It was demonstrated by an inhibition test of the increase in intracellular calcium concentration due to orexin shown below that the compounds of the invention represented by the general formula [I] have an excellent OX<sub>2</sub> receptor antagonistic action.

(Test method)

**[0053]** A cDNA sequence encoding human orexin OX<sub>1</sub> receptor or OX<sub>2</sub> receptor (see GenBank, accession number AF 041243 and AF 041245) was cloned into the EcoRV-EcoRI site of a mammal expressed plasmid vector pIRESneo (made by Clontech Laboratories, Inc.) and the PmlI-XbaI site of a mammal expressed plasmid vector pEF/myc/cyto (made by Invitrogen Corp.). The resulting vectors were respectively transfected into Chinese hamster's ovarian cells CHO-K1 (American Type Culture Collection, ATCC number CCL-61). Then, cells having resistance to 2 mg/ml of Geneticin (G418, made by Life Technologies, Inc.) were selected to obtain a cell line stably expressing a human OX<sub>1</sub> receptor and a cell line stably expressing a human OX<sub>2</sub> receptor. The OX<sub>1</sub> receptor or OX<sub>2</sub> receptor stably expressing cells were made to take up fluo-3, AM (made by Molecular Probes Inc.), a fluorescent indicator of calcium concentration, and then 0.3 nM of orexin A was added to a suspension of the cells in an assay buffer (Hank's equilibrium salt solution adjusted to pH 7.4 and containing 20 mM HEPES, 0.5 % bovine serum albumin and 2.5 mM probenecid), and the change of the intracellular calcium concentration was measured with time lapse using FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, made by Molecular Devices Corp.). The effect of a test compound influencing the increase in the intracellular calcium concentration was assayed by adding the test compound in various concentrations to the assay solutions, 5 minutes before the addition of orexin A, and the 50 % inhibition concentration (IC<sub>50</sub> value) of the test compound against the increase in intracellular calcium concentration caused by the addition of 0.3 nM orexin A was determined (Table 1).

Table 1

Antagonistic action on orexin receptors		
	50% Inhibition concentration (μ M)	
Test compound No.	OX <sub>1</sub> receptor	OX <sub>2</sub> receptor
4	5.3	0.031
6	24	0.110
8	17	0.049
23	4.4	0.140

(Test compound No. means the compound number in each example)

[0054] As shown above, the compounds of the invention strongly inhibited, at a 50 % inhibition concentration of the order of  $10^{-8}$  to  $10^{-7}$  M, the increase in intracellular calcium concentration due to orexin A in the cells expressing an  $OX_2$  receptor. On the other hand, the 50 % inhibition concentrations of the compounds of the invention against the increase in intracellular calcium concentration in the  $OX_1$  receptor expressing cells were 30 to more than 300 times higher than that in the  $OX_3$  receptor expressing cells. Thus, it was revealed that the action of the compounds of the invention is  $OX_3$  receptor-selective.

[0055] Solid pharmaceutical preparations such as tablets, capsules, granules and powders can be prepared using compounds of the invention alone, but can also be prepared using suitable additives. As such additives, there can be mentioned conventional additives, for example, sugars such as lactose and glucose, starches from corn, wheat, rice or the like, fatty acids such as stearic acid, inorganic salts such as magnesium aluminate and anhydrous calcium phosphate, synthetic macromolecules such as polyvinylpyrrolidone and polyalkylene glycols, fatty acid salts such as calcium stearate and magnesium stearate, alcohols such as stearyl alcohol and benzyl alcohol, synthetic cellulose derivatives such as methylcellulose, carboxymethylcellulose, ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose, and further, water, gelatin, talc, vegetable oils, gum arabic, etc. These solid pharmaceutical preparations such as tablets, capsules, granules and powders can contain, generally 0.1 to 100 % by weight, preferably 5 to 100 % by weight of the active ingredient.

[0056] Liquid pharmaceutical preparations can be prepared as forms of suspensions, syrups, injections, etc. using suitable additives usually used in liquid pharmaceutical preparations, such as water, alcohols or vegetable oils including soybean oil, peanut oil and sesame oil. Particularly, as solvents suitable when the liquid pharmaceutical preparations are parenterally administered by intramuscular injection, intravenous injection or subcutaneous injection, there can, for example, be mentioned distilled water for injection, aqueous lidocaine hydrochloride solution (for intramuscular injection), physiological saline, aqueous glucose solution, ethanol, liquids for intravenous injection (e.g., aqueous solutions of citric acid, sodium citrate, etc.), electrolyte solutions (e.g., for intravenous injection by drip, for intravenous injection), etc., or their mixed solutions. These injections can be in the form of previously prepared solutions, or in the form of powder with/without suitable additives which powder is dissolved when used. These injections contain usually 0.1 to 10 % by weight, preferably 1 to 5 % by weight of an active ingredient. The liquid preparations such as suspensions and syrups for oral administration contain 0.5 to 10 % by weight of an active ingredient.

[0057] It should be noted that the actually preferred dose of the compounds of the invention is varied depending on the symptoms, ages, the distinction of sex of patients, kinds of compounds used, compositions prepared, etc. For example, the dose of each compound per day and per one adult is 10 to 500 mg in the case of oral administration, and 10 to 100 mg in the case of parenteral administration. The frequency of administration is varied depending on administration methods and symptoms, but 1 to 5 times.

#### Best Mode for Carrying Out the Invention

[0058] The invention is further specifically described below according to examples, but the invention should not be limited only to these examples.

[0059] The meaning of abbreviations in nuclear magnetic resonance spectra are shown below:

s: singlet, d: doublet, dd: double doublet, t: triplet, m: multiplet, br: broad,  
J: coupling constant, Hz: hertz

[0060] Preparation processes of starting compounds being used for preparation of compounds of the invention are shown below as reference examples.

#### Reference example 1 2-(Tert-butoxycarbonylamino)-3,3-dimethylbutanoic acid

[0061] Triethylamine (3.5 ml, 25.1 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (2.18 g, 9.99 mmol) were added into a DMF (10 ml) suspension of 2-amino-3,3-dimethylbutanoic acid (1.01 g, 7.72 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in ethyl acetate (50 ml), and the solution was extracted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (50 ml  $\times$  3). 6 N hydrochloric acid was added to the collected aqueous layer, and the mixture was, after adjustment to pH 3, extracted with chloroform (50 ml  $\times$  3). The collected chloroform layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain a colorless oily substance (1.95 g).

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.03(s,9H), 1.42(s,9H), 4.21(d,1H,J=10.0Hz), 5.34(d,1H,J=10.0Hz)

## EP 1 288 202 A1

Reference example 2 (2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3,3-dimethylbutanoic acid

[0062] The captioned compound was obtained from (2S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoic acid in the same manner as in Reference example 1.

Reference example 3 (2R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3,3-dimethylbutanoic acid

[0063] The captioned compound was obtained from (2R)-2-amino-3,3-dimethylbutanoic acid in the same manner as in Reference example 1.

Reference example 4 N-[2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxo-(1-tert-butyl)ethyl](tert-butoxy)carboxamide

[0064] 2-Tert-butoxycarbonylamino-3,3-dimethylbutanoic acid (1.95 g, 8.43 mmol) obtained in Reference example 1 was added to a dichloromethane (30 ml) suspension of 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride (1.82 g, 7.92 mmol), and the mixture was stirred for 5 minutes. Diisopropylethylamine (4.1 ml, 23.54 mmol), bromotrispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBrop, 3.6 g, 7.72 mmol) and 4-(N,N-dimethylamino)pyridine (102 mg, 0.84 mmol) were added to the mixture, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction solution was diluted with chloroform (50 ml), washed with water (50 ml), 1 N hydrochloric acid (50 ml) and 1 N aqueous sodium hydroxide solution (50 ml), and dried over anhydrous magnesium sulfate. The insoluble matter was filtered off and the filtrate was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1) as an eluent to obtain the captioned compound (3.43 g, 100 %) as a colorless oily substance.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.96and0.99(s each,9H), 1.43(s,9H), 2.72-2.93(m,2H), 3.53-4.03(m,8H), 4.48-4.85(m,3H), 5.30-5.45(m,1H), 6.61and6.62(s each,2H)

Reference example 5 N-(2S)-[2-(tert-butoxycarbonylamino)-3,3-dimethylbutyryl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0065] The captioned compound was obtained in the same manner as in Reference example 4 from (2S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3,3-dimethylbutanoic acid obtained in Reference example 2.

Reference example 6 N-(2R)-[2-(tert-butoxycarbonylamino)-3,3-dimethylbutyryl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

[0066] The captioned compound was obtained in the same manner as in Reference example 4 from (2R)-2-tert-butoxycarbonylamino-3,3-dimethylbutanoic acid obtained in Reference example 3.

Reference example 7 N-(2-amino-3,3-dimethylbutyryl)-6,7-dimethoxy 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride

[0067] N-[2-(tert-butoxycarbonyl)amino-3,3-dimethylbutyryl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (3.43 g) obtained in Reference example 4 was dissolved in a 4 M hydrogen chloride-ethyl acetate solution (150 ml), and the solution was stirred at room temperature for 10 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was suspended in a diethyl ether (500 ml) solution. The resulting pale yellow powder was taken by filtration, and dried at room temperature under reduced pressure to obtain the captioned compound (1.80 g, 80 %).

<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.85and0.91(s each,9H), 2.48-2.97(m,3H), 3.25(brs,3H), 3.52-3.89(m,8H), 4.35-4.72(m,2H), 6.70,6.72, 6.76and6.80(s each,2H)

Reference example 8 N-[(2S)-2-amino-3,3-dimethylbutyryl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride

[0068] The captioned compound was obtained in the same manner as in Reference example 7 from N-[(2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3,3-dimethylbutyryl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline obtained in Reference example 5.

Reference example 9 N-[(2R)-2-amino-3,3-dimethylbutyryl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride

[0069] The captioned compound was obtained in the same manner as in Reference example 7 from N-[(2R)-2-(tert-butoxycarbonyl)amino-3,3-dimethylbutyryl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline obtained in Reference example 6.

Reference example 10 N-[2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxo-1-benzylethyl](tert-butoxy)carboxamide

[0070] 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride (150 mg, 0.66 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 ml), and 2-[(tert-butoxy)carbonylamino]-3-phenylpropionic acid (150 mg, 0.50 mmol), benzotriazol-1-yloxy-6-tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP, 408 mg, 0.78 mmol), N-hydroxybenzotriazole (240 mg, 1.57 mmol) and diisopropylethylamine (0.41 ml, 2.35 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature. One hour thereafter, the reaction mixture was washed successively with a saturated aqueous ammonium chloride solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dehydrated over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to obtain the captioned compound (207 mg, 72 %) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.42(s,9H), 2.38(brd,1H,J=27Hz), 2.68(m,2H), 2.96-3.00(m,2H), 3.16(m,1H), 3.83(s,3H), 3.84(s,3H), 4.38-4.70(m,2H), 4.90(m,1H), 5.47(t,1H,J=3H), 6.30-7.25(m,7H)

Reference example 11 N-[(2S)-2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxo-1-benzylethyl](tert-butoxy)carboxamide

[0071] The captioned compound was obtained in the same manner as in Reference example 10 from (2S)-2-[(tert-butoxy)carbonylamino]-3-phenylpropionic acid.

Reference example 12 N-[(2R)-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxo-1-benzylethyl](tert-butoxy)carboxamide

[0072] The captioned compound was obtained in the same manner as in Reference example 10 from (2R)-2-[(tert-butoxy)carbonylamino]-3-phenylpropionic acid.

Reference example 13 2-Amino-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3-phenylpropan-1-one

[0073] N-[2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxo-1-benzylethyl](tert-butoxy)carboxamide (207 mg, 0.47 mmol) obtained in Reference example 10 was dissolved in a dichloromethane solution (1.5 ml), trifluoroacetic acid (1 ml) was added, and the mixture was stirred at room temperature. Four hours thereafter, the reaction mixture was concentrated, diluted with a chloroform solution, and washed three times with an aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was dehydrated over sodium sulfate and concentrated to obtain the captioned compound (332 mg) as a yellow oily substance.

<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.35-2.50(m,1H), 2.62-3.06(m,4H), 3.30-3.60(m,2H), 3.85(s,3H), 3.86(s,3H), 3.90-4.10(m,2H), 4.40-4.70(m,2H), 6.39-6.61(m,2H), 7.10-7.20(m,5H)

Reference example 14 (2S)-2-amino-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3-phenylpropan-1-one

[0074] The captioned compound was obtained in the same manner as in Reference example 13 from N-[(2S)-2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxo-1-benzylethyl](tert-butoxy)carboxamide obtained in Reference example 11.

Reference example 15 (2R)-2-amino-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3-phenylpropan-1-one

[0075] The captioned compound was obtained in the same manner as in Reference example 13 from N-[(2R)-2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxo-1-benzylethyl](tert-butoxy)carboxamide obtained from Reference example 12.

Reference example 16 1-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3-methyl-2-bromobutan-1-one

[0076] Racemic body α-bromoisovaleryl chloride (327 mg, 1.64 mmol) on the market and 4-(N,N-dimethylamino)

## EP 1 288 202 A1

pyridine (about 10 mg) were added to a pyridine (8 ml) suspension of 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride (472 mg, 2.05 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction solution was diluted with chloroform (50 ml), washed with 1 N hydrochloric acid (50 ml) and a 1 N aqueous sodium hydroxide solution (50 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, concentrated under reduced pressure, and used, without isolating and purifying the obtained gummy substance, in the reactions in Examples 27 and 28.

### Reference example 17 2-Benzyl-6,7,8-trimethoxy-2,3,4-trihydroisoquinolin-1-one

**[0077]** 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (10.5 g, 54.68 mmol), benzylamine (6.8 g, 63.46 mmol) and a catalytic amount of 4-(N,N-dimethylamino)pyridine were added to a pyridine (150 ml) solution of (3,4,5-trimethoxyphenyl)acetic acid (9.8 g, 43.32 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 10 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was diluted with chloroform (350 ml) and washed with water (300 ml), 1 N hydrochloric acid (300 ml) and a 1 N aqueous sodium hydroxide solution (300 ml). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain a yellow solid. The yellow solid was dissolved in THF (350 ml), lithium aluminum hydride (4.23 g, 111.5 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and refluxed with heating for 90 minutes. The reaction solution was cooled to room temperature, sodium sulfate 10 hydrate (40 g) and a small amount of a saturated aqueous potassium fluoride solution were added, and the mixture was intensely stirred at room temperature for 30 minutes. Magnesium sulfate (80 g) was added to the reaction mixture, the mixture was intensely stirred at room temperature for 15 minutes, the inorganic substance was filtered off, and the residue was sufficiently washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain a brown oily substance. The oily substance was dissolved in chloroform, methyl chloroformate (10 ml, 129.4 mmol) and 4-(N,N-dimethylamino)pyridine (9.78 g, 80.1 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction solution was washed with 1 N hydrochloric acid (300 ml), the aqueous layer was extracted three times with chloroform (each 100 ml), and the collected organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure.

**[0078]** The residue was dissolved in phosphorus oxychloride (100 ml), diphosphorus pentoxide (22 g) was added, and the resulting suspension was refluxed with heating for 2 hours. The reaction solution was cooled to room temperature and phosphorus oxychloride was distilled off under reduced pressure. Ice was added by portions to the residue, and a 1 N aqueous sodium hydroxide solution was added to the mixture to neutralize it. The mixture was extracted 5 times with chloroform (each 100 ml), and the collected organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate and hexane (1:3 to 3:1) as an eluent to obtain the captioned compound (8.75 g, 62 %). <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.79(t,2H,J=7.1Hz), 3.38(t,2H,J=7.1Hz), 3.88(s,6H), 4.00(s,3H), 4.79(s,2H), 6.43(s,1H), 7.25-7.38(m,5H)

### Reference example 18 6,7,8-Trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

**[0079]** Lithium aluminum hydride (2.6 g, 68.9 mmol) was added to a THF (100 ml) solution of 2-benzyl-6,7,8-trimethoxy-2,3,4-trihydroisoquinolin-1-one (8.75 g, 26.7 mmol) obtained in Reference example 17, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and refluxed with heating for 90 minutes. The reaction solution was cooled to room temperature, sodium sulfate 10 hydrate (26 g) and a small amount of a saturated aqueous potassium fluoride solution were added, and the mixture was intensely stirred at room temperature for 30 minutes. Magnesium sulfate (50 g) was added to the reaction mixture, the mixture was intensely stirred at room temperature for 15 minutes, the inorganic substance was filtered off, and the residue was sufficiently washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain a colorless oily substance. The oily substance was dissolved in ethanol (200 ml), 10 % palladium-carbon catalyst (870 mg) was added, and the mixture was intensely stirred at room temperature for 10 hours under a 1 atm hydrogen atmosphere. The palladium-carbon was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain the captioned compound (6.0 g, 100 %) as a brown solid.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.09(brs,2H), 3.39(brs,2H), 3.82(s,3H), 3.83(s,3H), 3.91(s,3H), 4.23(brs,2H), 6.41(s,1H)

### Example 1 N-[2-(N-benzoyl)amino-3,3-dimethylbutyryl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

**[0080]** Benzoyl chloride (20 μl, 0.172 mmol) and a catalytic amount of 4-(N,N-dimethylamino)pyridine were added to a pyridine (3 ml) solution of N-(2-amino-3,3-dimethylbutyryl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride (39.8 mg, 0.130 mmol) obtained in Reference example 7, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was diluted with chloroform, and washed with 1 N hydrochloric acid (50 ml × 2). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, the insoluble matter was filtered off, and the filtrate was

concentrated. The residue was subjected to thin layer silica gel column chromatography using ethyl acetate and hexane (2:1) as an eluent to obtain the captioned compound (38.5 mg, 72.1 %) as a colorless foamy substance.

**[0081]**  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.06 and 1.12 (s each, 9H), 2.76-2.97(m, 2H), 3.66-4.13(m, 8H), 4.52-4.82(m, 2H), 5.23 and 5.27(s each, 1H), 6.61-6.66(m, 2H), 7.41-7.53(m, 3H), 7.79-7.84(m, 2H)

**Example 2** N-[2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxo-1-benzylethyl](3,4-dimethylphenyl)carboxamide

**[0082]** 2-Amino-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3-phenylpropan-1-one (32 mg, 0.09 mmol) obtained in Reference example 13 was dissolved in dichloromethane (1 ml), and then diisopropylethylamine (0.059 ml, 0.34 mmol), bromotrispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBrop, 57 mg, 0.12 mmol) and 3,4-dimethylbenzoic acid (21 mg, 0.14 mmol) were successively added, and the mixture was stirred at room temperature. Thereafter, the same post-treatment as in Example 1 was carried out to obtain the captioned compound (18.6 mg, 43 %) as a colorless solid.

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.30(s, 6H), 2.70(m, 1H), 3.10-3.30(m, 2H), 3.55-3.80(m, 1H), 3.84(s, 6H), 3.99(d, 1H, J=21Hz), 4.41-4.73(m, 2H), 5.42(brs, 1H), 6.35-6.60(m, 2H), 7.10-7.20(m, 5H), 7.49-7.59(m, 2H)

**Example 3** N-[(2R)-2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxo-1-benzylethyl]-benzamide

**[0083]** (2R)-2-amino-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3-phenylpropan-1-one (79 mg, 0.23 mmol) obtained in Reference example 15 was dissolved in a dichloromethane solution (2 ml), and then triethylamine (0.096 ml, 0.69 mmol) and benzoyl chloride (0.04 ml, 0.35 mmol) were successively added, and the mixture was stirred at room temperature. Thereafter, the same post-treatment as in Example 1 was carried out to obtain the captioned compound (52 mg, 51 %).

$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.35(brs, 1H), 3.15(m, 2H), 3.65(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.85(s, 3H), 4.00(d, 1H, J=24Hz), 4.60(m, 3H), 5.54(brs, 1H), 6.50(m, 2H), 7.20(m, 4H), 7.45(m, 5H), 7.80(d, 3H, J=6Hz)

**[0084]** The compound of Example 4 was obtained in the same manner as in Example 3.

**Example 4** N-[2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxo-1-benzylethyl](3,5-dichlorophenyl)carboxamide

**[0085]**  $^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.71(brs, 1H), 3.19(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.10(m, 1H), 4.65(m, 2H), 5.48(m, 1H), 6.55(m, 2H), 7.20(m, 4H), 7.49(s, 1H), 7.65(s, 2H)

**Example 5** N-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-(2S)-(benzylamino)-3-phenylpropan-1-one

**[0086]** (2S)-2-amino-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3-phenylpropan-1-one (21 mg, 0.06 mmol) obtained in Reference example 14 was dissolved in a dichloroethane (1 ml), and then benzaldehyde (0.01 ml, 0.12 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (37 mg, 0.18 mmol) were successively added, and the mixture was stirred at room temperature. Three hours thereafter, the mixture was washed with a saturated aqueous ammonium chloride solution, dehydrated with anhydrous sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography to obtain the captioned compound (17 mg, 63 %) as a colorless oily substance.

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.09(m, 4H), 2.46(m, 1H), 2.68(m, 1H), 2.93(m, 4H), 3.27(m, 1H), 3.55(dd, 1H, J=3, 24Hz), 3.80(m, 6H), 4.11(d, 1H, J=24Hz), 4.45(d, 1H, J=24Hz), 4.75(d, 1H, J=24Hz), 6.50(m, 2H), 7.20(m, 10H)

**Example 6** (2S)-2-(N-(4-pyridylmethyl)amino)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one

**[0087]** 4-Pyridinecarboxaldehyde (20  $\mu$ l, 0.21 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (50 mg, 0.24 mmol) were added to a dichloromethane (2 ml) solution of N-[(2S)-amino-3,3-dimethylbutyryl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride (30 mg, 0.10 mmol) obtained in Reference example 8, and the mixture was stirred at room temperature for 10 hours. A 1 N aqueous sodium hydroxide solution (1 ml) was added to the reaction mixture, the mixture was stirred for 30 minutes, and the reaction was discontinued. The organic layer was separated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using chloroform and methanol (30:1) as an eluent to obtain the captioned compound (19.8 mg, 48 %) as colorless crystals.

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.97 and 1.02(s each, 9H), 2.61-2.90(m, 2H), 3.20-3.51(m, 3H), 3.62-4.13(m, 8H), 4.31-4.99(m, 2H), 6.40, 6.66, 6.64 and 6.65(s each, 2H), 7.09-7.32(m, 2H), 8.40-8.56(m, 2H)

# EP 1 288 202 A1

Example 7 (2R)-2-(N-4-pyridylmethyl)amino-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0088] The captioned compound was obtained in the same manner as in Example 6 using N-[(2N)-amino-3,3-dimethylbutyryl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride obtained in Reference example 9.

[0089] The compounds of Examples 8 to 21 were obtained in the same manner as in Example 6.

Example 8 (2S)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethyl-2-((2-thiazolylmethyl)amino)butan-1-one

[0090] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.99and1.03(s each,9H), 2.68-2.92(m,2H), 3.32-4.02(m,10H), 4.08-4.17(m, 1H), 4.46-4.97(m,2H), 6.51,6.61and6.63(s each,2H), 7.23and7.26(d each,1H,J=3.3Hz), 7.58and7.66(d each,1H, J=3.3Hz)

Example 9 (2S)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethyl-2-((3-phenylpropyl)amino)butan-1-one

[0091] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.97and0.99(s each,9H), 1.60-2.11 1(m,2H), 2.25-2.40(m,1H), 2.48-3.05 (m,6H), 3.24-3.39(m,1H), 3.52-4.01(m,7H), 4.42-5.02(m,2H), 6.56,6.61and6.63(s each,2H), 7.02-7.33(m,5H)

Example 10 (2S)-2-(2-chloro-5-nitrobenzyl)amino-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0092] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.01and1.05(s each,9H), 2.65-2.81(m,2H), 3.48-4.01(m,11H), 4.39-4.95(m, 2H), 6.40,6.59,6.60and6.62(s each,2H), 7.36and7.47(d each, 1H,J=8.5Hz), 7.95and8.01(dd each,1H,J=2.6and8.5Hz), 8.43and8.52(d each,1H, J=2.6Hz)

Example 11 (2S)-2-(2-quinolylmethyl)amino-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0093] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.96and0.99(s each,9H), 2.59-2.88(m,2H), 3.29-3.51(m,2H), 3.67-4.18(m, 9H), 4.33-4.89(m,2H), 6.31,6.54,6.56and6.60(seach,2H), 7.43-8.11(m,6H)

Example 12 (2S)-2-(2-(5-bromo-2-thienyl)methyl)amino-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0094] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.98and1.01(s each,9H), 2.68-2.91(m,2H), 3.38-4.19(m,11H),4.41-5.00(m, 2H), 6.22-6.87(m,4H)

Example 13 (2S)-2-(2-(5-ethyl-2-furyl)methyl)amino-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0095] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.94and0.98(s each,9H), 1.13-1.25(m,3H), 2.51-2.68(m,2H), 2.70-2.82(m, 2H), 3.20-4.01(m,11H), 4.48-4.92(m,2H), 5.73-6.06(m,2H), 6.53,6.61and6.63(s each,2H)

Example 14 (2S)-2-(2-(5-nitro-2-furyl)methylamino)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0096] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.96and1.01(s each,9H), 2.72-2.84(m,2H), 3.38-3.66(m,3H), 3.75-3.94(m, 8H), 4.43-4.98(m,2H), 6.37and6.48(d each,1H,J=3.6Hz), 6.56,6.61and6.62(s each,2H), 7.16and7.21(d each,1H, J=3.6Hz)

Example 15 3-(((2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-(1S)-1-(tert-butyl)-2-oxoethyl)amino)methyl) benzonitrile

[0097] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.97and1.01(s each,9H), 2.51-2.90(m,2H), 3.20-3.55(m,3H), 3.64-4.10(m, 3H), 3.85(s,3H), 3.88(s,3H), 4.33-5.01(m,2H), 6.42-6.65(m,2H), 7.18-7.76(m,4H)



# EP 1 288 202 A1

Example 16 (2S)-2-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0098] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.95and0.99(s each,9H), 2.57-2.77(m,2H), 3.26(d,1H,J=8.4Hz), 3.49-3.92(m,16H), 4.30-4.69(m,2H), 6.19-6.62(m,4H), 7.09 and 7.22(d each, 1 H,J=8.9Hz)

Example 17 2-(1-Methylbenzimidazol-2-ylmethyl)amino-1-(6,7-dimethoxy(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl))-3,3-dimethylbutan-1-one

[0099] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.87and0.91(s each,9H), 2.27-3.01(m,2H), 3.07-3.62(m,2H), 3.67-4.15(m,12H), 4.32-4.59(m,2H), 6.51,6.52,6.53and6.60(s each,2H), 7.11-7.35(m,3H), 7.46-7.67(m,1H)

Example 18 (2S)-2-(2H-benzo[d]1,3-dioxolen-5-ylmethyl)amino-1-(6,7-dimethoxy(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl))-3,3-dimethylbutan-1-one

[0100] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.96and1.00(s each,9H), 2.67-2.89(m,2H), 3.22-3.78(m,3H), 3.79-4.16(m,8H), 4.39-4.95(m,2H), 5.89-5.95(m,2H), 6.43-6.91(m,5H)

Example 19 1-(6,7-Dimethoxy(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl))-(2S)-2-((indol-3-ylmethyl)amino)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0101] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.95and1.02(s each,9H), 2.56-2.85(m,2H), 3.36-4.18(m,12H), 4.23-5.36(m,2H), 6.32-6.84(m,2H), 7.00-7.39(m,3H), 7.64-8.05(m,2H)

Example 20 2-((2,4-Dimethoxypyrimidin-5-ylmethyl)amino)-1-(6,7-dimethoxy(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl))-3,3-dimethylbutan-1-one

[0102] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.94and0.99(s each,9H), 2.68-2.80(m,2H), 3.23-3.79(m,5H), 3.80-4.02(m,12H), 4.41-4.77(m,2H), 6.51,6.60and6.62(s each,2H), 8.13 and 8.19(s each,1H)

Example 21 1-(6,7-Dimethoxy(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl))-(2S)-2-((4-(dimethylamino)naphthalen-1-ylmethyl)amino)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0103] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.91 and 0.98(s each,9H), 2.82 and 2.85(s each,6H), 2.60-2.95(m,2H), 3.30-6.52(m,12H), 4.38-4.96(m,2H), 6.42-6.65(m,2H), 6.72-7.35(m,2H), 7.40-7.56(m,2H), 8.13-8.34(m,2H)

Example 22 2-(Benzylamino)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0104] Anhydrous potassium carbonate (120 mg), benzyl chloride (20 μl, 0.174 mmol) and a catalytic amount of potassium iodide were added to a DMF (1 ml) solution of N-(2-amino-3,3-dimethylbutyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride (43.2 mg, 0.141 mmol) obtained in Reference example 7, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was diluted with a 1:1 mixture (50 ml) of ethyl acetate and hexane, and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, the insoluble matter was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel column chromatography using ethyl acetate and hexane (2:1) as an eluent to obtain the captioned compound (33.5 mg, 59.6 %) as a colorless foamy substance.

[0105] The compounds of Example 23 was obtained in the same manner as in Example 22.

Example 23 (2S)-2-(3-bromobenzylamino)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0106] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.98and1.02(s each,9H), 2.68-2.85(m,2H), 3.26-3.51(m,3H), 3.59-4.08(m,8H), 4.30-4.96(m,2H), 6.43,6.61and6.64(s each,2H), 7.01-7.50(m,4H)

Example 24 (2S)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethyl-2-((2-nitrophenyl)amino)butan-1-one

[0107] Anhydrous potassium carbonate (640 mg, 4.63 mmol) and 2-fluoronitrobenzene (820 mg, 5.81 mmol) were

# EP 1 288 202 A1

added to a dimethyl sulfoxide (100 ml) solution of N-(2-amino-3,3-dimethylbutyryl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride (1.05 g, 3.42 mmol) obtained in Reference example 7, and the mixture was heated at 80°C for 90 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with a diethyl ether solution (200 ml), washed with water and dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate and hexane (1:4 to 2:1) as an eluent to obtain the captioned compound (395 mg, 27 %) as an orange foamy substance.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.14and1.16(s each,9H), 2.76 and 2.87(t each,2H,J=5.3Hz), 3.76-3.98(m,8H), 4.46-4.81(m,3H), 6.51-6.79(m,3H),7.14-7.40 (m,1H), 8.11-8.21(m, 1H), 8.67-8.80(m,1H)

## Example 25 (2S)-2-((2-aminophenyl)amino)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0108] Ethanol (5 ml) and a saturated aqueous ammonium chloride solution (5 ml) were added to a tetrahydrofuran (5 ml) solution of (2S)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethyl-2-((2-nitrophenyl)amino)butan-1-one (395 mg, 0.92 mmol) obtained in Example 24, and the mixture was stirred at room temperature. Water was added to the reaction solution until the insoluble matter was dissolved, powdery iron (6 g) was added, and the mixture was refluxed with heating for 2 hours. The reaction solution was cooled to room temperature, and the excessive iron and tinorganic salt were filtered off using Celite. The filtrate was diluted with ethyl acetate (150 ml), washed with a 1 N aqueous sodium hydroxide solution (50 ml × 2), dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography using ethyl acetate and hexane (1:1) and then chloroform and methanol (20:1) as eluents to obtain the captioned compound (321 mg, 87 %) as a colorless foamy substance.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.01and1.14(s each,9H), 2.34-2.72(m,2H), 3.84-4.12(m,9H), 4.42-4.80(m,2H), 6.48-6.73(m,5H)

## Example 26 (2S)-2-(phenylamino)-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one

[0109] Tetrafluoroboric acid (1.5 ml) and an aqueous sodium nitrite solution (20 mg/0.2 ml, 0.29 mmol) were added, at 0°C, to a dioxane (2 ml) solution of (2S)-2-[(2-aminophenyl)amino]-1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3,3-dimethylbutan-1-one (100 mg, 0.25 mmol) obtained in Example 25, and the mixture was stirred at that temperature for 30 minutes. Copper (I) oxide (75 mg, 0.52 mmol) was added to the reaction solution, and the mixture was stirred for 30 minutes. Dioxane (2 ml) and water (10 ml) were added to the mixture, and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was extracted twice with chloroform (each 5 ml), and the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel thin layer chromatography using hexane and ethyl acetate (2:1) as an eluent to obtain the captioned compound (68.0 mg, 70 %) as a green oily substance.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.20and1.26 (s each,9H), 2.53 -2.69(m,2H), 3.35-4.06(m,9H), 4.44-4.82(m,2H), 5.80 (d,1H,J=7.0Hz), 6.24,6.36,6.44and6.55(s each,2H), 7.19-7.42(m,2H), 7.77-8.03(m,2H)

## Example 27 1-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3-methyl-2-(phenoxy)butan-1-one

[0110] Phenol (50 μl, 0.569 mmol) and sodium hydride (60 % in a mineral oil, 10 mg) were added to a DMF (2 ml) solution of 1-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3-methyl-2-bromobutan-1-one (54 mg, 0.152 mmol) obtained in Reference example 16, and the mixture was stirred at 80 °C for 10 hours and cooled to room temperature. The reaction solution was diluted with ethyl acetate and hexane (1:1, 50 ml), washed with a 1 N aqueous sodium hydroxide solution (30 ml) and 1 N hydrochloric acid(30 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to preparative thin layer chromatography using ethyl acetate and hexane (1:1) as an eluent to obtain the captioned compound (30.7 mg, 55 %) as a yellow oily substance.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.97-1.20 (m,6H), 2.15-2.38(m,1H), 2.53-2.88(m,2H), 3.41-3.92(m,7H), 3.98-4.17(m, 1H), 4.45-5.01(m,3H), 6.49-6.61 (m,2H), 6.86-7.01(m,3H), 7.18-7.29(m,2H)

[0111] The compound of Example 28 was obtained in the same manner as in Example 27.

## Example 28 1-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-3-methyl-2-(phenylthio)butan-1-one

[0112] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.79-1.09(m,6H), 1.89-2.08(m,1H), 2.48-2.65(m,2H), 3.17-3.34(m,1H), 3.42-3.78(m,8H), 4.03-4.62(m,2H), 6.58,6.63and6.70(s each,2H), 7.12-7.40(m,5H)

[0113] Pharmaceutical preparation examples of a compound of the invention are shown below, but pharmaceutical preparations of compounds of the invention are not limited thereto.

## Pharmaceutical preparation example 1

[0114] Ten parts of the compound of Example 4, 15 parts of heavy magnesium oxide and 75 parts of lactose are uniformly mixed to prepare a powdery or fine granular powder having a particle size of 500  $\mu$  m or less. This powder is capsulized to obtain capsules.

## Pharmaceutical preparation example 2

[0115] Forty five parts of the compound of Example 4, 15 parts of starch, 16 parts of lactose, 21 parts of crystalline cellulose, 3 parts of polyvinyl alcohol and 30 parts of distilled water are uniformly mixed, fractured, granuled, dried, and then sieved to obtain granules having a diameter of 355 to 1,400  $\mu$  m.

## Pharmaceutical preparation example 3

[0116] Granules are prepared in the same manner as in Pharmaceutical preparation example 2. Three parts of calcium stearate are added to 96 parts of the granules, and the mixture is compression molded to obtain tablets having a diameter of 10 mm.

## Pharmaceutical preparation example 4

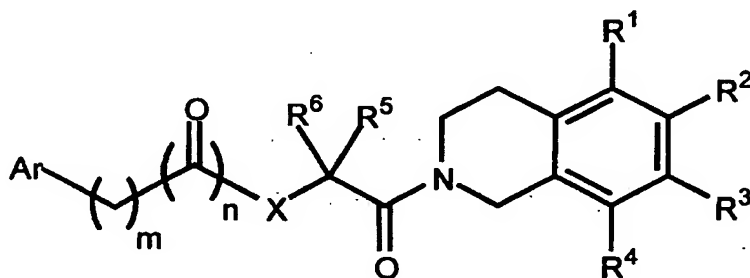
[0117] Ten parts of crystalline cellulose and 3 parts of calcium stearate are added to 90 parts of granules obtained in the same manner as in Pharmaceutical preparation example 2, and the mixture is compression molded to obtain tablets having a diameter of 8 mm. Then, a suspension obtained by mixing syrup gelatin and precipitated calcium carbonate is added to the tablets to obtain sugar-coated tablets.

## Industrial Applicability

[0118] Compounds represented by the general formula [I] and their pharmaceutically acceptable salts have an antagonistic action on orexin receptors, particularly on an  $OX_2$  receptor, one of the two subtypes of orexin receptors, and, therefore, are useful as active ingredients of drugs for treatment or prophylaxis of various diseases such as, for example, appetite abnormality such as bulimia or cibophobia; obesity; diabetes; dysgeusia; sleeping disorder such as insomnia or narcolepsy; anxiety neurosis; schizophrenia; manic-depressive psychosis; insanity; dementia; serious mental retardation; dyskinesia; ache; asthma; parkinsonism; acute heart failure; hypotension; hypertension; angina pectoris; cardiac infarction; and impotence.

## Claims

1. A compound represented by the general formula (I)



[I]

(wherein,  $R^1$  and  $R^4$ , each independently, represent hydrogen atoms, lower alkoxy groups or lower alkyl groups;  $R^2$  and  $R^3$ , each independently, represent lower alkoxy groups or lower alkyl groups;  $R^5$  represents an aralkyl

group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkyl group(s), lower alkoxy group(s), halogen atom(s), halogenated lower alkyl group(s), hydroxyl group(s), carboxyl group(s), lower alkoxy-carbonyl group(s), nitro group(s), amino group(s), lower alkylamino group(s), cyano group(s) and methylenedioxy group(s), or represents a lower alkyl group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkoxy group(s), hydroxyl group(s) and halogen atom(s); R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; X represents O, S or NH; m represents an integer of 0 to 3; n represents an integer of 0 or 1; Ar represents a monocyclic or bicyclic aryl or heteroaryl group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkyl group(s), lower alkoxy group(s), halogen atom(s), halogenated lower alkyl group(s), hydroxyl group(s), carboxyl group(s), lower alkoxy carbonyl group(s), nitro group(s), amino group(s), lower alkylamino group(s), cyano group(s) and methylenedioxy group(s)), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1 wherein R<sup>1</sup> and R<sup>4</sup> are hydrogen atoms; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are, each independently, lower alkoxy groups; R<sup>5</sup> is an aralkyl group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkyl group(s), lower alkoxy group(s), hydroxyl group(s), nitro group(s), amino group(s) and halogen atom(s), or is a lower alkyl group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkoxy group(s), hydroxyl group(s) and halogen atom(s); R<sup>6</sup> is a hydrogen atom; X is O, S or NH; m is an integer of 0 to 3; n is an integer of 0 or 1; Ar is a phenyl group, a naphthyl group, a furyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, an isothiazolyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, a pyridinyl group, a pyrrolyl group, a pyrrolidyl group, a pyrimidinyl group, a quinolyl group, a quinoxaliny group, an isoquinolyl group, a pyrazinyl group, an indolyl group, a benzothiazolyl group or a benzimidazolyl group, each of these groups optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkyl group(s), lower alkoxy group(s), halogen atom(s), halogenated lower alkyl group(s), hydroxyl group(s), carboxyl group(s), lower alkoxy-carbonyl group(s), nitro group(s), amino group(s), lower alkylamino group(s), cyano group(s) and methylenedioxy group(s).
3. The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 2 wherein R<sup>1</sup> and R<sup>4</sup> are hydrogen atoms; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are, each independently, lower alkoxy groups; R<sup>5</sup> is an aralkyl group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkyl group(s), lower alkoxy group(s), hydroxyl group(s), nitro group(s), amino group(s) and halogen atom(s), or is a lower alkyl group optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkoxy group(s), hydroxyl group(s) and halogen atom(s); R<sup>6</sup> is a hydrogen atom; X is O, S or NH; m is an integer of 0 or 1; n is an integer of 0 or 1; Ar is a phenyl group, a furyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, an isothiazolyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, a pyridinyl group, a pyrrolyl group, a pyrrolidyl group, a pyrimidinyl group, a quinolyl group, a quinoxaliny group, an isoquinolyl group or a pyrazinyl group, each of these groups optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkyl group(s), lower alkoxy group(s), halogen atom(s), halogenated lower alkyl group(s), hydroxyl group(s), carboxyl group(s), lower alkoxy-carbonyl group(s), nitro group(s), amino group(s), lower alkylamino group(s), cyano group(s) and methylenedioxy group(s).
4. The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 3 wherein X is NH.
5. The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 3 wherein X is S.
6. The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 3 wherein X is O.
7. The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 6 wherein A is a phenyl group, a furyl group, a thienyl group, a thiazolyl group, pyridinyl group, a quinolyl group or a pyrrolyl group, each of these groups optionally having substituent(s) selected from the group consisting of lower alkyl group(s), lower alkoxy group(s), halogen atom(s), halogenated lower alkyl group(s), hydroxyl group(s), carboxyl group(s), lower alkoxy-carbonyl group(s), nitro group(s), amino group(s), lower alkylamino group(s), cyano group(s) and methylenedioxy group(s).
8. The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 7 wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are methoxy groups.
9. The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 8 wherein m is 0, and n is 1.
10. The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 8 wherein m is 1, and n is 0.

**EP 1 288 202 A1**

**11.** The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 10 wherein R<sup>5</sup> is a benzyl group.

5

**12.** The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 10 wherein R<sup>5</sup> is a tert-butyl group.

**13.** A pharmaceutical composition containing at least one of the compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any one of claims 1 to 12 as an active ingredient.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03736

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D217/06, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12,  
A61K31/472, 31/4725, 31/506, A61P43/00, 3/04, 25/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D217/06, 401/12, 405/12, 409/12, 417/12,  
A61K31/472, 31/4725, 31/506, A61P43/00, 3/04, 25/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), BEILSTEIN (STN),  
CHEMCATS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Database CHEMCATS on STN, ComGenex Product List, ComGenex International, Inc., 16 September 1999,	1-4, 7-9, 11
Y	AN 2000:857035, AN 2000:857033, AN 2000:857032,	13
A	AN 2000:857031, AN 2000:857030, AN 2000:857029, AN 2000:857027, AN 2000:857024, AN 2000:857022, AN 2000:857021, AN 2000:857019, AN 2000:857018, AN 2000:857017, AN 2000:857016, AN 2000:857015	5, 6, 10, 12
Y	WO 99/23078 A2 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT), 14 May, 1999 (14.05.99), Full text & EP 1027338 A3	13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not

considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing

date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is

cited to establish the publication date of another citation or other

special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other

means

"P" document published prior to the international filing date but later

than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or

priority date and not in conflict with the application but cited to

understand the principle or theory underlying the invention

document of particular relevance; the claimed invention cannot be

considered novel or cannot be considered to involve an inventive

step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be

considered to involve an inventive step when the document is

combined with one or more other such documents, such

combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 August, 2001 (16.08.01)Date of mailing of the international search report  
28 August, 2001 (28.08.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)